

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 042925

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.04.05

(21) Номер заявки  
202092756

(22) Дата подачи заявки  
2019.05.16

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)

---

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПЕПТИДАЗЫ 30

---

(31) 62/673,019; 62/687,599; 62/697,635;  
62/727,164

(32) 2018.05.17; 2018.06.20; 2018.07.13;  
2018.09.05

(33) US

(43) 2021.03.16

(86) PCT/US2019/032619

(87) WO 2019/222468 2019.11.21

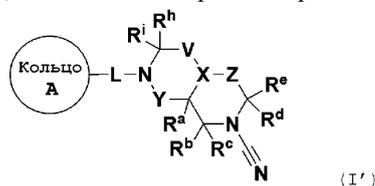
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ФОРМА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Мартин Мэттью В., Бакмелтер  
Александр Джозеф (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2018134352  
WO-A1-2016156816  
WO-A1-2017103614  
WO-A1-2018060742

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I') и их фармацевтически приемлемым солям, применяемым в качестве ингибиторов убиквитин-специфической пептидазы 30 (USP30), к их фармацевтическим композициям и к способам их применения. Раскрытые в изобретении соединения могут применяться при лечении заболевания или нарушения, связанного с митохондриальной дисфункцией, в том числе нейродегенеративных заболеваний.



B1

042925

042925

B1

### Область техники, к которой относится изобретение

В изобретении предоставлены новые соединения и их лекарственные формы, применяемые для ингибирования убиквитин-специфической пептидазы 30, также известной как убиквитин-специфическая протеаза 30 (USP30).

### Уровень техники

Система убиквитинирования представляет собой в высокой степени регулируемый процесс, который влияет на широкий спектр клеточной активности и физиологических процессов. Нарушение регуляции этой системы обычно связано с рядом заболеваний человека, включающих, наряду с прочими, рак, нейродегенеративные расстройства, мышечные дистрофии и кардиомиопатии (Popovic, et al., Nature Medicine 2014, 20, 1242-1253). Убиквитинирование представляет собой обратимый процесс, протеканию которого способствует группа белков, известных как деубиквитинирующие ферменты (DUB), которые деконъюгируют убиквитин (Ub) из субстрата. Деубиквитинирующие ферменты (DUB) кодируются примерно 100 генами человека и подразделяются на шесть семейств, при этом самое большое семейство образуют убиквитин-специфические протеазы (USP), насчитывающие более 50 представителей.

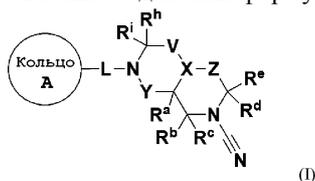
Убиквитин регулирует митохондриальную динамику и биогенез, влияя на численность и функционирование этих органелл. Митохондрии выполняют множество функций для поддержания здоровья клеток у млекопитающих, включая выработку АТФ. По мере старения митохондрий, происходит их повреждение с потерей метаболической функции, и они начинают выделять проапоптотические белки. Митохондрии способны сами регулировать свое качественное состояние через механизм митофагии, который представляет собой избирательное удаление поврежденных митохондрий из клетки. На основании результатов исследований, проведенных с целью выяснения того, что влияет на выполняемую митохондриями митофагию, сделано предположение, что, по-видимому, убиквитинирование митохондриальных белков вносит вклад в митохондриальную динамику в клетках млекопитающих за счет установления "меток" на этих белках для инактивации. USP30 представляет собой деубиквитинирующий фермент, встроенный во внешнюю мембрану митохондрий, где он участвует в поддержании морфологии митохондрий. Считается, что сверхэкспрессия USP30 может приводить к снижению митофагии.

Обнаружена взаимосвязь между многими возраст-ассоциированными заболеваниями, в частности, нейродегенеративными нарушениями, и митохондриальной дисфункцией и нарушением системы убиквитинирования (Ross, et al., Int J Mol Sci. 2015, 16(8), 19458-19476). Нарушение митофагии в результате инактивирующих мутаций в белках PINK1 и Parkin может приводить к накоплению поврежденных митохондрий и нейрональной токсичности, и, как считают, вызывать болезнь Паркинсона. USP30 представляет собой митохондриальный деубиквитинирующий фермент (DUB), который противодействует лигазной активности белка Parkin, и является отрицательным регулятором митофагии. Ожидается, что ингибирование USP30 может способствовать митофагии и восстанавливать здоровье митохондрий.

Соответственно, существует необходимость в создании соединений, которые могли бы ингибировать USP30 в терапевтических целях.

### Сущность изобретения

В настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемая соль,

где X выбирают из N и CR<sup>x</sup>;

V, Y и Z выбирают из (i), (ii) или (iii):

(i) V представляет собой C(O); Y выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup> и Z выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>;

(ii) V выбирают из химической связи, C(O) и CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; Y представляет собой C(O) и Z выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>; или

(iii) V выбирают из химической связи, C(O) и CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; Y выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup> и Z представляет собой C(O);

L представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

n представляет собой 0, 1 или 2,

где каждое метиленовое звено в L необязательно замещено одним C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, и

где, если n представляет собой 2, то тогда одно метиленовое звено в L необязательно заменено на кислород;

в каждом случае R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup> и R<sup>x</sup> независимо выбирают из водорода, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

кольцо A выбирают из C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где кольцо А необязательно замещено одним или более W;

каждый W независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где необязательно замещенная группа W может быть замещена одним или более R<sup>1</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы) и -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(фенила);

каждый R независимо выбирают из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила и фенила; и

каждый m независимо представляет собой 0 или 1.

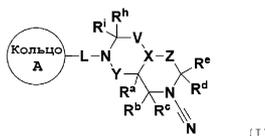
Дополнительные цели и преимущества изобретения будут частично изложены в приведенном далее описании, и частично станут очевидными из этого описания, или они могут быть поняты при реализации изобретения на практике. Цели и преимущества изобретения могут быть реализованы и достигнуты с помощью элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения.

Следует иметь в виду, что как приведенное выше общее описание, так и следующее далее подробное описание, служат только для иллюстраций и разъяснений, и они не ограничивают объем пунктов формулы изобретения.

### Подробное описание изобретения

Соединения формулы (I).

В настоящем изобретении предоставлены, помимо всего прочего, химические структуры формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые формы, где V, X, Y, Z, L, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup> и кольцо А все определены выше для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинациях.

По меньшей мере в одном варианте осуществления формулы (I)

Y выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>;

n представляет собой 0;

R<sup>a</sup> выбирают из водорода, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

каждый R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup> и R<sup>x</sup> представляет собой водород;

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где кольцо А необязательно замещено одним или более W;

каждый W независимо выбирают из галогена, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила,

где необязательно замещенная группа W может быть замещена одним или более R<sup>1</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы) и -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(C<sub>6</sub>арила);

каждый R представляет собой фенил и

каждый m представляет собой 1.

По меньшей мере в одном варианте осуществления формулы (I)

V выбирают из C(O) и CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

X представляет собой N;

Y представляет собой C(O);

n представляет собой 0;

R<sup>a</sup> представляет собой водород;

каждый R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup> и R<sup>x</sup> представляет собой водород;

кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где кольцо А необязательно замещено одним или более W;

каждый W независимо выбирают из галогена, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила,

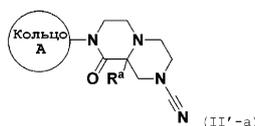
где необязательно замещенная группа W может быть замещена с помощью одного или более R<sup>1</sup>; каждый R<sup>1</sup> независимо выбирают из галогена, -OR, -CN и -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(фенила); каждый R представляет собой фенил и каждый m представляет собой 1.

По меньшей мере в одном варианте осуществления формулы (I) L представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, и n=0. По меньшей мере в одном варианте осуществления L представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, и n=1. По меньшей мере в одном варианте осуществления L представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, и n=2. По меньшей мере в одном варианте осуществления L представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n=2, и L замещена с помощью алкила. По меньшей мере в одном варианте осуществления L выбирают из -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-

По меньшей мере в одном варианте осуществления формулы (I) n представляет собой 0.

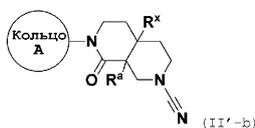
По меньшей мере в одном варианте осуществления формулы (I) кольцо A выбирают из C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, где кольцо A необязательно замещено одним или более W. По меньшей мере в одном варианте осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. По меньшей мере в одном варианте осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. По меньшей мере в одном варианте осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенный триазолил или пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (II'-a)



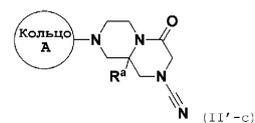
или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>a</sup> и кольцо A оба определены для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (II'-b)



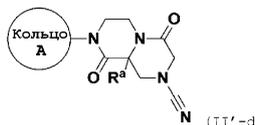
или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>a</sup>, R<sup>x</sup> и кольцо A все вместе определены для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (II'-c)



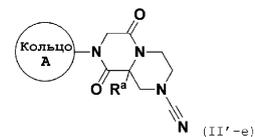
или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>a</sup> и кольцо A оба определены для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (II'-d)



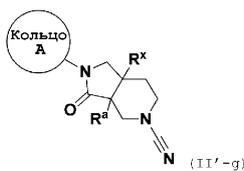
или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>a</sup> и кольцо A оба определены для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (II'-e)



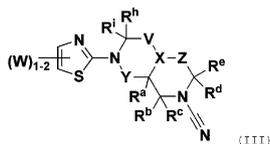
или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>a</sup> и кольцо A оба определены для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (II'-g)



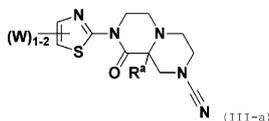
или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>a</sup>, R<sup>x</sup> и кольцо А все вместе определены для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (III)



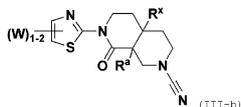
или их фармацевтически приемлемые соли, где V, X, Y, Z, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup> и W все определены выше для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (III-a)



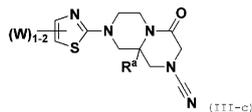
или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>a</sup> и W все определены выше для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (III-b)



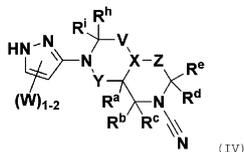
или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>a</sup>, R<sup>x</sup> и W все определены выше для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (III-c)



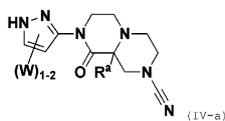
или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>a</sup> и W все определены выше для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (IV)



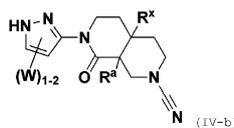
или их фармацевтически приемлемые соли, где V, X, Y, Z, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup> и W все определены выше для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (IV-a)



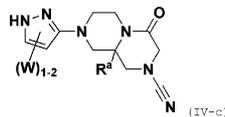
или их фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>a</sup> и W все определены выше для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (IV-b)



или их фармацевтически приемлемые соли, где  $R^a$ ,  $R^x$  и  $W$  все определены выше для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены соединения формулы (IV-c)



или их фармацевтически приемлемые соли, где  $R^a$  и  $W$  все определены выше для формулы (I) и описаны в классах и подклассах для формулы (I), как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) в каждом случае  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  и  $R^x$  независимо выбирают из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV)  $R^a$  выбирают из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) в каждом случае  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  и  $R^x$  каждый представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV)  $R^a$  представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) каждый  $W$  независимо выбирают из галогена,  $-OR$ ,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) каждый  $W$  независимо выбирают из галогена, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) каждый  $W$  независимо выбирают из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) каждый  $W$  независимо выбирают из хлора, трет-бутила, циклогексила, 2-бензилпиперидинила, фенила, 3-цианофенила, 3-хлорфенила, 2-феноксифенила и 3-(азетидин-1-илметил)фенила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) каждый  $R^1$  независимо выбирают из галогена,  $-OR$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-(CH_2)_m(C_3-C_{10}$ -циклоалкила),  $-(CH_2)_m(3-10$ -членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы) и  $-(CH_2)_m$ (фенила).

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) каждый  $R^1$  независимо выбирают из галогена,  $-OR$ ,  $-CN$ ,  $-(CH_2)_m(3-6$ -членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы) и  $-(CH_2)_m$ (фенила).

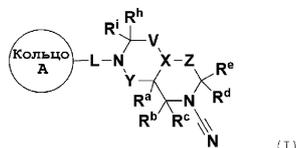
В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) каждый  $R^1$  представляет собой независимо галоген,  $-OR$ ,  $-CN$  и  $-(CH_2)_m$ (фенил).

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) каждый  $R$  независимо выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) каждый  $R$  представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (II'), (III) и (IV) каждый  $m$  представляет собой 1.

В настоящем изобретении предоставлены, помимо всего прочего, химические структуры формулы (I)



или их фармацевтически приемлемые соли,

где V выбирают из химической связи и  $CR^fR^g$ ;

X выбирают из N и  $CR^x$ ;

Y выбирают из химической связи, карбонила (C=O) и  $CR^jR^k$ ;

Z выбирают из карбонила (C=O) и  $CR^jR^k$ ;

L представляет собой  $-(CH_2)_n-$ ,  $n=0, 1, 2$  или  $3$ , где, если  $n$  представляет собой  $2$  или  $3$ , то тогда L может быть необязательно замещена или прервана с помощью одного или двух  $C_1-C_6$ -алкилов и/или гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^a$  и  $R^x$  представляют собой водород;

один из  $R^b$  и  $R^c$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1-C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1-C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

один из  $R^d$  и  $R^e$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1-C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1-C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

один из  $R^f$  и  $R^g$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1-C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1-C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ , или, альтернативно,  $R^f$  и  $R^g$  объединены с образованием карбонила;

один из  $R^h$  и  $R^i$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1-C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1-C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

один из  $R^j$  и  $R^k$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1-C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1-C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

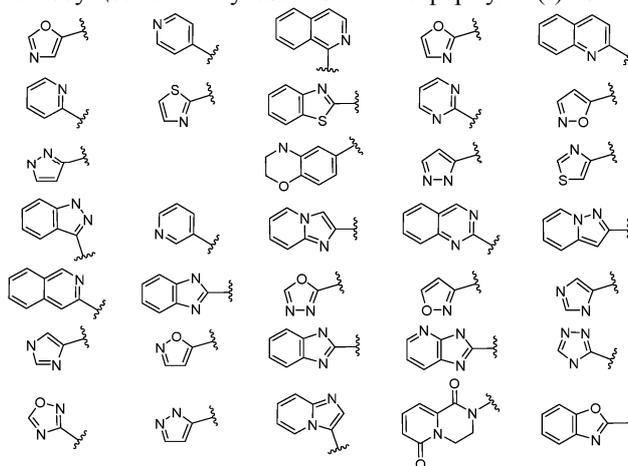
кольцо A выбирают из 5-10-членных циклоалкильных групп, 5-10-членных гетероциклоалкильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-10-членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом группы являются незамещенными или замещены по меньшей мере одной группой W;

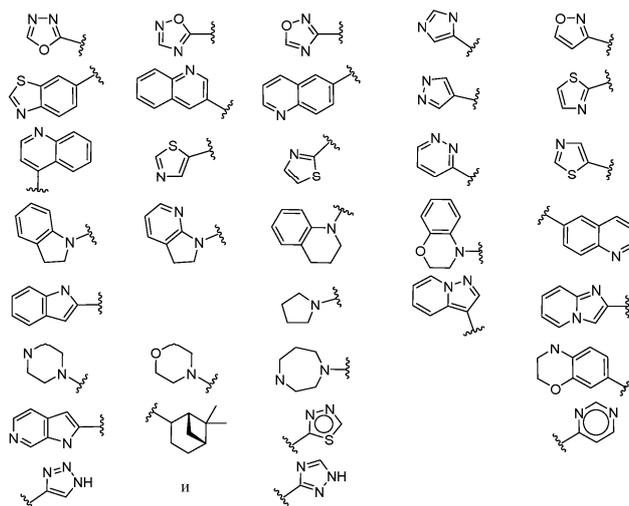
W выбирают из водорода, галогена, цианогрупп,  $C_1-C_6$ -алкильных групп,  $C_1-C_6$ -алкилэфирных групп, 3-10-членных циклоалкильных групп, 3-10-членных гетероциклоалкильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членных арильных и 5-10-членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом группы являются незамещенными или замещены по меньшей мере одной группой  $R^1$ , которые могут быть одинаковыми или различными; и

$R^1$  независимо выбирают из водорода, галогена, гидроксильных групп, цианогрупп, амидных групп, аминогрупп,  $C_1-C_6$ -алкильных групп,  $C_1-C_6$ -алкилэфирных групп,  $C_1-C_6$ -алкиламиногрупп,  $C_1-C_6$ -алкилспиртовых групп,  $C_3-C_6$  циклоалкильных групп, групп  $S(O)_2$  и трифторметильных и трифторметилэфирных групп,

где любая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой один или более атомов углерода заменены на гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления указанной выше формулы (I) кольцо A выбирают из





при этом эти группы необязательно замещены по меньшей мере одной группой W.

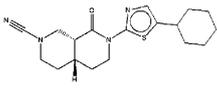
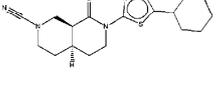
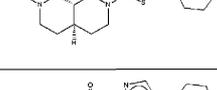
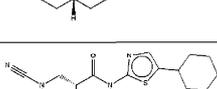
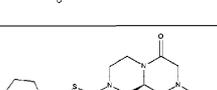
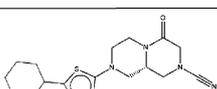
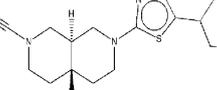
В некоторых вариантах осуществления W выбирают из водорода, галогена, цианогрупп, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилэфирных групп, 3-10-членных циклоалкильных групп, 3-10-членных гетероциклоалкильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членных арильных групп и 5-10-членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом группы являются незамещенными или замещены по меньшей мере одной группой R<sup>1</sup>, которая может быть одинаковой или различной.

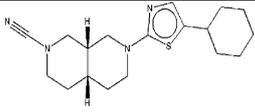
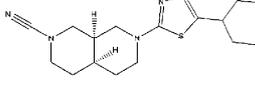
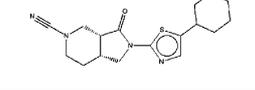
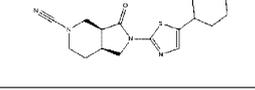
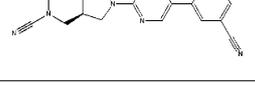
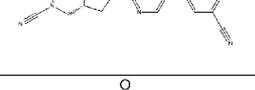
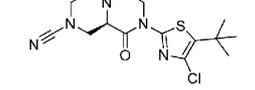
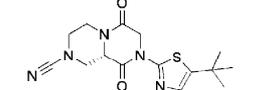
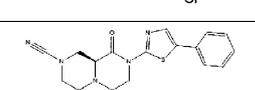
В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> независимо выбирают из водорода, галогена, цианогрупп, амидных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилэфирных групп и трифторметильных и трифторметилэфирных групп.

В настоящем изобретении предоставлены, помимо всего прочего, химические соединения, выбранные из представленной ниже таблицы, или их фармацевтически приемлемые соли.

Номер соединения	Структура	Химическое название
1-1S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-1R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-2S		*(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-2R		*(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-3S		(S)-8-(4-хлор-5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-3R		(R)-8-(4-хлор-5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-4R		(R)-8-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-4S		(S)-8-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил

1-5R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-5S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-6R		(R)-8-(5-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-6S		(S)-8-(5-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-7R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-7S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-11R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-11S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил

1-12S,R		(4aS,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
1-12R,S		(4aR,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
1-12R,R		(4aR,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
1-12S,S		(4aS,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
2-1R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4,9-диоксооктагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиразин-2-карбонитрил
3-1S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиразин-2-карбонитрил
3-1R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиразин-2-карбонитрил
4-1S,S		(4aS,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил

4-1S,R		(4aS,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
4-1R,S		(4aR,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
5-1R,R		(3aR,7aR)-2-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил
5-1S,S		(3aS,7aS)-2-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил
5-2R,R		(3aR,7aR)-2-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]-пиридин-5-карбонитрил
5-2S,S		(3aS,7aS)-2-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]-пиридин-5-карбонитрил
6-1R		(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-6,9-диоксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
6-1S		(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-6,9-диоксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-14S		*(S)-9-оксо-8-(5-фенилтиазол-2-ил)октагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил

1-14R		* <i>(R)</i> -9-оксо-8-(5-фенилтиазол-2-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
		<i>(R)</i> -8-(5-(трет-бутил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-15S		<i>(S)</i> -8-(5-(трет-бутил)тиазол-2-ил)-9a-метил-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-113S		* <i>(S)</i> -9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)тиазол-2-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-113R		* <i>(R)</i> -9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)тиазол-2-ил)-октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-114R		<i>(R)</i> -9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)-1H-пирозол-3-ил)-октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-114S		<i>(S)</i> -9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)-1H-пирозол-3-ил)-октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил

1-115R		(R)-8-(5-(3-(азетидин-1-ил-метил)фенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-115S		(S)-8-(5-(3-(азетидин-1-ил-метил)фенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-116R		(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлор-тиазол-2-ил)-9а-фтор-9-оксо-октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-116S		(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлор-тиазол-2-ил)-9а-фтор-9-оксо-октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-117R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-117S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-118R,S		(R)-8-(5-((S)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-118R,R		(R)-8-(5-((R)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-118S,S		(S)-8-(5-((S)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-118S,R		(S)-8-(5-((R)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил

Следует иметь в виду, что если не указано иное, то предполагается, что повсеместно в настоящем изобретении ссылка на соединения формулы (I) также включает формулы (II'-a), (II'-b), (II'-c), (II'-d), (II'-e), (II'-g), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (IV), (IV-a), (IV-b) и (IV-c) и разновидности соединений таких формул, описанные в изобретении.

Следует иметь в виду, что если не указано иное, то предполагается, что повсеместно в настоящем изобретении ссылка на "химическую структуру" включает, например, соединения.

Следует иметь в виду, что если не указано иное, то в случае, когда для конкретной переменной перечисляют "один или более" заместителей, то эта форма перечисления включает один, два, три, четыре или более заместителей, если это не противоречит требованиям валентности.

Описанные в изобретении соединения могут содержать "необязательно замещенные" фрагменты. Обычно, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, означает, что один или более водородов обозначенного фрагмента заменены на подходящий заместитель. Если не указано иное, то "необязательно замещенная" группа может иметь подходящий заместитель в каждом разрешенном для замещения положении в группе, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено с помощью более чем одного заместителя, выбранного из

указанной группы, заместитель в каждой позиции может быть либо одинаковым, либо различным. Предпочтительно, чтобы комбинации заместителей, предусмотренные этим изобретением, представляли собой комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически осуществимых соединений. Используемый в изобретении термин "стабильные" относится к соединениям, которые практически не изменяются при воздействии условий, при которых их получают, обнаруживают и, в конкретных вариантах осуществления, извлекают, очищают и применяют с одной или более раскрытыми в изобретении целями.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагаются раскрытые в изобретении соединения формулы (I), имеющие величину  $IC_{50}$  приблизительно 1 мкмоль или меньше, определяемую с помощью анализа Ubiquitin-Rhodamine 110 для USP30, описанного в изобретении в примере A. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения формулы (I), имеющие одну или более из следующих характеристик, определяемых при испытании в примере A: (i) величина  $IC_{50} < 10$  мкМ и  $\geq 1$  мкМ; (ii) величина  $IC_{50} < 1$  мкМ и  $\geq 0,1$  мкМ; или (iii) величина  $IC_{50} < 0,1$  мкМ. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) имеют одну или обе из следующих характеристик, определяемых при испытании в примере A: (i) величина  $IC_{50} < 1$  мкМ и  $\geq 0,1$  мкМ; или (ii) величина  $IC_{50} < 0,1$  мкМ. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) имеют величину  $IC_{50} < 0,1$  мкМ, определяемую при испытании в примере A.

Используемый в изобретении термин "алифатический" или "алифатическая группа" обозначает линейную (то есть неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический, бициклический или полициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим (также называемый в изобретении "карбоциклом" "циклоалифатическим" или "циклоалкилом"), который имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-12 алифатических углеродных атомов. В некоторых вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-6 алифатических углеродных атомов. В некоторых вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-5 алифатических углеродных атомов. В некоторых вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-4 алифатических углеродных атомов. В некоторых вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-3 алифатических углеродных атомов, и в некоторых вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-2 алифатических углеродных атомов. Подходящие алифатические группы включают, но этим не ограничивая, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их комбинации, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

Используемый в изобретении термин "алкил" имеет общепринятое в химии значение и может включать насыщенные алифатические группы, в том числе линейные алкильные группы и разветвленные алкильные группы.

Термин "гетероалкил" имеет общепринятое в химии значение и относится к описанным в изобретении алкильным группам, в которых один или более углеродных атомов заменены на гетероатом (например, кислород, азот, серу и другие подобные гетероатомы). Примеры гетероалкильных групп включают, но этим не ограничивая, алкокси, поли(этиленгликоль)- и алкилзамещенную аминогруппу и так далее.

Термин "галоген" обозначает F, Cl, Br или I.

Подразумевается, что используемые в изобретении термины "циклоалкил" и "гетероциклоалкил" обозначают моноциклические или полициклические кольца. Группа может быть конденсированной (например, декалин) или мостиковой (например, норборнан). Кроме того, отсутствуют делокализованные  $\pi$ -электроны (ароматичность), совместно используемые всеми углеродными атомами или гетероатомам кольца.

"Циклоалкильное" кольцо относится к насыщенной алифатической моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой системе, имеющей от 3 до 14 атомов в кольце. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкильное кольцо имеет 3-10 углеродных атомов в ее кольцевой структуре, где такие кольца являются моноциклическими или бициклическими, и, в качестве варианта, 3, 4, 5, 6 или 7 углеродов в кольцевой структуре. Циклоалкильные группы включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил и адамантил.

Применяемые в изобретении термины "гетероцикл", "гетероциклил" и "гетероциклическое кольцо" используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 3-14-членному моноциклическому или 7-14-членному бициклическому или полициклическому гетероциклическому фрагменту, который является или насыщенным, или частично ненасыщенным, и имеет, помимо углеродных атомов, один или более, предпочтительно, от одного до трех, гетероатомов. Применительно к кольцевому атому гетероцикла, термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или  $^+NR$  (как в N-

замещенном пирролидиниле). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе на любом гетероатоме или углеродном атоме, которые приводят к образованию стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических групп включают, но без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diaзепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил" и "гетероциклическое кольцо" также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо является конденсированным с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3H-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где радикал или точка присоединения находится на гетероциклическом кольце.

Используемый в изобретении термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенному, гетероциклическому, моноциклическому, бициклическому или полициклическому кольцу, имеющему от 3 до 14 атомов в кольце. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильное кольцо имеет 3-10 кольцевых атомов в кольцевой структуре, где такие кольца являются моноциклическими или бициклическими, и, в качестве варианта, имеют 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов в кольцевой структуре.

Используемые в изобретении термины "арил" и "гетероарил" относятся к циклическим, ароматическим группам, в том числе к моноциклическим или бициклическим группам. Когда содержится два ароматических кольца (бициклические), ароматические кольца арильных или гетероарильных групп могут быть объединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил).

Термин "арил" относится к моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим суммарно от пяти до четырнадцати кольцевых атомов, где, по меньшей мере, одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых атомов. Термин "арил" может использоваться взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, "арил" относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но этим не ограничивая, фенил, нафтил, антрацил и другие подобные арилы, которые могут нести один или более заместителей. В объем используемого в изобретении термина "арил" также включена группа, в которой ароматическое кольцо сконденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такая как инданил, фталидидил, нафтимилид, фенантридинил или тетрагидронафтил и другие подобные группы.

Термин "гетероарил" относится к моноциклическим, бициклическим или полициклическим группам, имеющим от 5 до 14 кольцевых атомов (например, от 5 до 10 кольцевых атомов), предпочтительно, 5, 6 или 9 кольцевых атомов; имеющим 6, 10 или 14  $\pi$ -электронов, распределенных в циклической структуре, и имеющим, помимо углеродных атомов, от одного до пяти гетероатомов. Гетероарильные группы включают, но без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. В объем используемого в изобретении термина "гетероарил" также включены группы, в которых гетероароматическое кольцо сконденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолулил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4H-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он. Термин "гетероарил" может использоваться взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", любой из которых включает кольца, которые необязательно замещены.

Используемый в изобретении термин "ненасыщенный" означает, что фрагмент имеет одну или более единиц ненасыщенности. Соответственно, используемый в изобретении термин "частично ненасыщенный" относится к кольцевому фрагменту, который включает, по меньшей мере, одну двойную или тройную связь. Предполагается, что термин "частично ненасыщенный" включает в себя кольца, имеющие несколько мест ненасыщенности, но не включает описанные в изобретении арильные или гетероарильные фрагменты.

Фармацевтические формы раскрытых в изобретении химических структур могут включать фармацевтически приемлемые соли, сольваты и другие подобные формы. Если не указано иное, то в изобретении предполагается, что все фармацевтические формы, такие как все таутомерные формы и стереоизомеры, являются частью настоящего изобретения. Если не заявлено иное, то также предполагается, что изображенные в изобретении структуры включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры, например, R и S конфигурации для каждого стереоцентра. Поэтому, индивидуальные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений по настоящему изобретению входят в объем изобретения. Если не заявлено иное, то все таутомерные формы соединений по изобретению входят в объем изобретения.

Если стереохимия не обозначена с помощью звездочки (\*), то указанную в изобретении стереохимию назначают произвольно. Например, в некоторых случаях, в таблице В приведены один или более стереоизомеров соединения, и если не указано иное, то они представляют каждый стереоизомер в отдельности и/или каждый его энантиомер или диастереомер, и/или их смесь. Например, в таблице В представлен (R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4,9-диоксоокта-гидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил, и из этого следует, что настоящее изобретение также включает в себя (S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4,9-диоксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил, а также их смесь. В некоторых вариантах осуществления, указанная в изобретении стереохимия обозначает относительную стереохимическую ориентацию в каждой молекуле, которая необязательно является такой же, как абсолютная стереохимия.

Кроме того, если не заявлено иное, то также предполагается, что изображенные в изобретении структуры включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, в которых проведена замена водорода на дейтерий или тритий, или замена углерода на  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенный углерод, входят в объем этого изобретения.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем этого изобретения. Предполагается, что ссылка в изобретении на соединение формулы (I) включает ссылку на его соли, если не указано иное. Фармацевтически приемлемые являются хорошо известными. Например, фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в публикации S.M. Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977).

#### **Композиции описанных соединений**

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим химическую структуру, выбранную из соединений формулы (I) и их фармацевтических форм, вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Используемый в изобретении "фармацевтически приемлемый носитель" относится к фармацевтическим вспомогательным веществам, например, фармацевтически, физиологически приемлемым органическим или неорганическим веществам носителя, подходящим для энтерального или парентерального применения, которые не оказывают вредного химического воздействия на действующее вещество. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать дополнительные вспомогательные вещества, разбавители и/или поверхностно-активные вещества и другие подобные вещества. Соединения, описанные в изобретении для ингибирования USP30, могут быть объединены с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, подходящими для предполагаемого способа введения человеку или животному. Вспомогательные вещества могут быть выбраны для приготовления лекарственной формы, подходящей для предполагаемого способа введения, в том числе лекарственных форм для перорального или парентерального введения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления предоставляемые фармацевтические композиции могут находиться в лекарственной форме с разовой дозой (например, в форме капсулы, таблетки или другой подобной форме). В некоторых вариантах осуществления описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть приготовлены в пероральной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию перорально вводят в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма включает один или более наполнителей, разрыхлителей, смазывающих веществ, глидантов, антиадгезивов и/или антистатиков.

#### **Способы применения раскрытых в изобретении соединений**

В настоящем изобретении предоставлено применение соединений формулы (I). Соединения формулы (I) применимы в медицине. Например, описанные в изобретении соединения и композиции являются ингибиторами USP30.

Предоставленные в изобретении соединения для ингибирования USP30 (например, соединения формулы (I)) применяют для ингибирования USP30 в клеточной или другой живой системе, в том числе для разработки фармацевтических композиций для терапевтически эффективного лечения заболевания человека или симптоматики заболевания, ассоциированных с активностью USP30. Используемый в изобретении термин "терапевтически эффективное" относится к применению активного соединения или лекарственного препарата (например, соединения формулы (I), ингибирующего USP30, и/или соединения, ингибирующего USP30, имеющего величину  $\text{IC}_{50}$  менее чем приблизительно 1 мкмоль или менее, определяемую с помощью анализа Ubiquitin-Rhodamine 110 для USP30, описанного в изобретении в примере А), которое позволяет достигать требуемого и/или терапевтического биологического или лечебного ответа или эффекта в клетке, в ткани, в системе, у животного, индивидуума или человека, включающие любой один или более из следующих: (1) предотвращение заболевания (например, предотвращение заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но который еще не испытывает или у которого еще не проявилась патология или симптоматика заболевания), (2) ингибирование прогрессирования заболевания (на-

пример, замедление или прекращение прогрессирования заболевания или симптомов заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или у которого проявляется патология или симптоматика заболевания, состояния или нарушения, в том числе прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), или (3) облегчение заболевания или его симптомов (например, уменьшение частоты или интенсивности симптома, ассоциированного с заболеванием, состоянием или нарушением у индивидуума, который испытывает или у которого проявляется патология или симптоматика заболевания, состояния или нарушения, в том числе регрессирование патологии и/или симптоматики). Раскрытые в изобретении соединения, ингибирующие USP30, (например, соединения формулы (I)) могут применяться в количестве, эффективным для достижения требуемого эффекта (например, в терапевтически эффективном количестве). В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество вводят в разовой дозе; в некоторых вариантах осуществления, для введения терапевтически эффективного количества требуется многократное введение разовых доз.

Не приводя в качестве обоснования какую-либо конкретную теорию, тем не менее, можно высказать предположение, что химические структуры формулы (I) и их фармацевтические формы могут применяться для ингибирования USP30. Это ингибирование может в результате обеспечивать лечение на практике симптомов и/или первопричин заболеваний или состояний, при которых необходимо ингибирование USP30. Например, ингибиторы USP30 могут применяться для лечения нейродегенеративных и неврологических заболеваний или состояний, включающих митохондриальную дисфункцию, таких как болезнь Паркинсона.

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой нейродегенеративное нарушение, которым страдает более чем 10 миллионов людей в мире, в том числе только в США ежегодно диагностируется 60000 новых случаев этого заболевания (Parkinson's Disease Foundation, [www.pdf.org](http://www.pdf.org)). Болезнь Паркинсона характеризуется потерей дофаминергических нейронов в черном веществе. Несмотря на то, что точный механизм нейрональной потери пока еще полностью не выяснен, тем не менее, возрастающая совокупность доказательств обнаруживает взаимосвязь между митохондриальной дисфункцией и уязвимостью дофаминергических нейронов.

Parkin (E3 убиквитинлигаза) и PINK1 (киназа) являются ключевыми регуляторами митофагии. В здоровых митохондриях, локализация PINK1 на внешней мембране митохондрий (MOM) и воздействие цитозоля ограничиваются быстрым импортом на внутреннюю мембрану митохондрий (MIM). После локализации в MIM, PINK1 процессируется несколькими протеазами, такими как пресенилин-ассоциированная ромбоид-подобная протеаза (PARL), с образованием усеченной версии PINK1, которая впоследствии разрушается протеасомой (Meissner et al., *Autophagy*. 2015, 11 (9), 1484-1498). При деполаризации или дисфункции митохондрий, PINK1 накапливается во внешней мембране митохондрий (MOM), подвергая рекрутменту и активации Parkin путем PINK1-зависимого фосфорилирования как убиквитина, так и Parkin. Вследствие чего, активированный Parkin убиквитинирует белки MOM, такие как TOMM20, для того чтобы запустить митофагию (Pickrell et al., *Neuron*. 2015, 85 (2), 257-273).

USP30 встроена в MOM с ее каталитическим доменом DUB, ориентированным в сторону цитозоля, и было показано, что она противодействует опосредованному Parkin убиквитинированию обычных субстратов, следовательно, противодействуя опосредованной Parkin митофагии. Генетический сайленсинг USP30 приводит к усилению убиквитинирования некоторых субстратов Parkin с последующим усилением митофагии. В модельных организмах, истощение USP30 способно устранять дефекты митофагии, вызванные патогенными мутациями Parkin, а также восстанавливать морфологию и функцию митохондрий, а также уровни дофамина. (Nakamura, et al., *Mol Biol Cell*. 2008, 19(5), 1903-1911; Bingol, et al., *Nature* 2014, 510(7505): 370-5). Вследствие этого, в настоящем изобретении делается вывод о том, что ингибирование USP30 с помощью описанного в изобретении соединения может представлять новый стандартный способ лечения болезни Паркинсона путем стимулирования митохондриального обновления.

Соответственно, настоящее изобретение относится к разработке способов лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с USP30, включающих введение пациенту, страдающему, по меньшей мере, от одного из указанных заболеваний или нарушений, химической структуры формулы (I) и/или ее фармацевтических форм, необязательно в форме фармацевтической композиции. Раскрытые химические структуры могут быть введены в эффективных количествах для лечения или предотвращения нарушения и/или предотвращения его развития у субъектов. Способы лечения заболевания или нарушения с помощью соединения, по поводу которого известно, что оно ингибирует USP30 при величине  $IC_{50}$  менее чем приблизительно 1 мкмоль, определяемой с помощью анализа Ubiquitin-Rhodamine 110 для USP30, описанного в изобретении в примере А, могут включать введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I), ингибирующее USP30, и/или соединение, ингибирующее USP30, имеющее величину  $IC_{50}$  менее чем приблизительно 1 мкмоль, определяемую с помощью анализа Ubiquitin-Rhodamine 110 для USP30, описанного в изобретении в примере А.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предоставлен способ ингибирования USP30 у человека, включающий введение терапевтически эффективного количества (i) раскрытого в

изобретении соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или (ii) фармацевтической композиции, содержащей раскрытое в изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Способы лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с убиквитин-специфической пептидазой 30, (например, путем ингибирования USP30) могут включать введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества (i) раскрытого в изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или (ii) фармацевтической композиции, содержащей раскрытое в изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления способ лечения заболевания, ассоциированного с модулированием (например, ингибированием) USP30, включает введение терапевтически эффективного количества раскрытого в изобретении соединения.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения нейродегенеративного или неврологического заболевания, нарушения или состояния включает введение терапевтически эффективного количества раскрытого в изобретении соединения. В некоторых вариантах осуществления способ лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с митохондриальной дисфункцией, включает введение терапевтически эффективное количество раскрытого в изобретении соединения. В некоторых вариантах осуществления способ лечения болезни Паркинсона включает введение терапевтически эффективного количества раскрытого в изобретении соединения.

### Методы синтеза раскрытых в изобретении соединений

Раскрытые в изобретении соединения могут быть получены способами, хорошо известными в области органического синтеза, которые частично представлены на приведенных далее схемах синтеза. Из описанных ниже схем очевидно, что в случаях, когда это необходимо на основе общих принципов и химизма процесса, для чувствительных или реакционноспособных групп используют защитные группы. Для установки защитных групп применяют стандартные методы органического синтеза (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на соответствующей стадии синтеза соединения с использованием методов, которые хорошо известны специалистам в данной области. Выбор процессов, а также условия реакций и порядок их осуществления, должны приводить к получению соединений формулы (I).

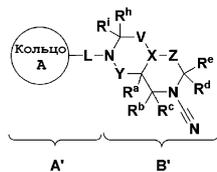
Для специалистов в данной области являются очевидными те случаи, когда в структурах соединений формулы (I) присутствует стереоцентр. Соответственно, настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры (если при проведении синтеза не указано иное), и включает не только рацемические соединения, но также индивидуальные энантиомеры и/или диастереомеры.

Получение соединений.

Химические структуры формулы (I) могут быть получены различными методами, в том числе стандартными методами химических превращений. Подходящие направления синтезов изображены в приведенных ниже схемах.

Например, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью описанных ниже методов, а также методов, известных в области химии органического синтеза, или вариантов этих методов, которые хорошо известны специалистам в данной области.

В качестве неограничивающего примера, соединения формулы (I) могут быть рассмотрены в соответствии со следующей общей формулой A'-B':

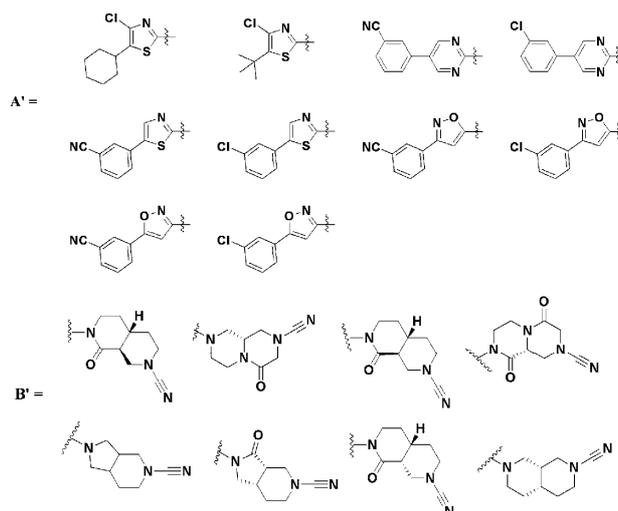


где соответствующий фрагмент A' или его предшественник может быть присоединен с помощью представленных в изобретении методов к соответствующему фрагменту B' или его предшественнику с образованием соединений формулы (I).

Как указано ниже, в некоторых вариантах осуществления соединения формулы A'-B' представляют собой соединения формулы I-i и/или I-ii

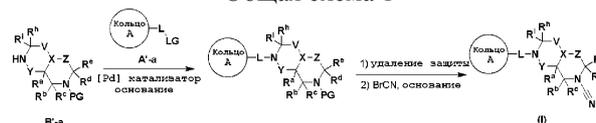


где все варианты для A' и B' являются взаимозаменяемыми



Описанные в изобретении соединения могут быть получены из производимых промышленностью исходных материалов или исходные материалы могут быть синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов. Например, исходные материалы В' могут быть поставлены фирмами-производителями или синтезированы представленными в изобретении методами. В некоторых вариантах осуществления, В' может затем быть присоединено к А' в соответствии с несколькими направлениями синтеза, такими как приведенные далее неограничивающие примеры направлений синтезов.

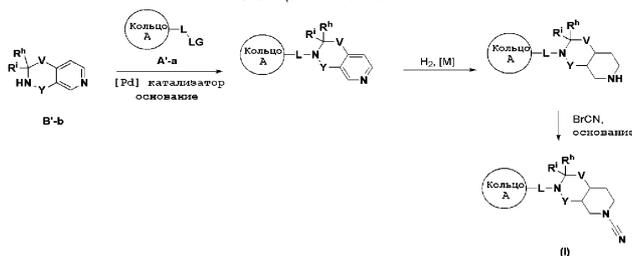
Общая схема 1



Защищенная группа В'-а (такая как промежуточное соединение В'-1), где PG представляет собой подходящую защитную группу для азота (например, группу Boc), может быть присоединена к группе А'-а (такой как 2-бром-5-циклогексилтиазол), где LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген, -OTf, и так далее), путем проведения реакции кросс-сочетания с использованием подходящего металлического катализатора (например, палладиевого катализатора) и основания (например,  $\text{CS}_2\text{CO}_3$ ). Затем, защитная группа может быть удалена путем проведения соответствующей реакции удаления защитной группы (например, защитная группа Boc может быть удалена в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота), и полученный амин может быть функционализирован с помощью нитрильной группы в присутствии основания (например,  $\text{NaHCO}_3$ ) и реагента для цианирования (например, BrCN).

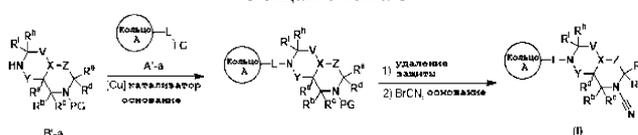
Дополнительные методики проведения реакции присоединения представлены ниже.

Общая схема 2



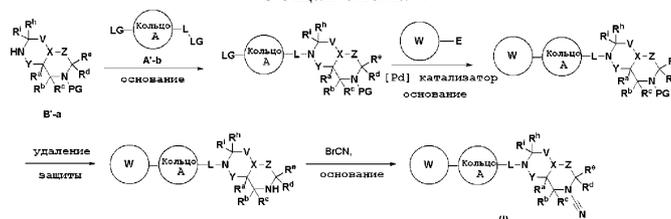
В'-b может быть присоединена к группе А'-а, где LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген, -OTf, и так далее) путем проведения реакции кросс-сочетания с использованием подходящего металлического катализатора (например, палладиевого катализатора). Полученное соединение затем может быть восстановлено в присутствии  $\text{H}_2$  или другого подходящего источника водорода и подходящего металлического катализатора (например,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ). Затем, полученный амин может быть функционализирован с помощью нитрильной группы в присутствии основания (например,  $\text{NaHCO}_3$ ) и реагента для цианирования (например, BrCN).

Общая схема 3



Защищенная группа В'-а, где PG представляет собой подходящую защитную группу для азота (например, группу Вос), может быть присоединена к группе А'-а, где LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген, -OTf, и так далее), путем проведения реакции кросс-сочетания с использованием подходящего металлического катализатора (например, медного катализатора) и основания (например,  $K_3PO_4$ ). Затем, защитная группа может быть удалена путем проведения соответствующей реакции удаления защитной группы (например, защитная группа Вос может быть удалена в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота), и полученный амин может быть функционализирован с помощью нитрильной группы в присутствии основания (например,  $NaHCO_3$ ) и реагента для цианирования (например,  $BrCN$ ).

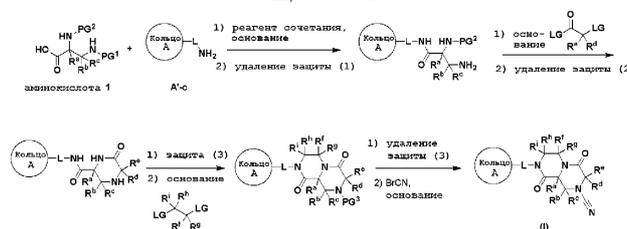
Общая схема 4



Защищенная группа В'-а, где PG представляет собой подходящую защитную группу для азота (например, группу Вос), может быть присоединена к группе А'-b, где каждый LG представляет собой независимо подходящую уходящую группу (например, галоген, -OTf, и так далее), путем проведения реакции замещения в присутствии основания (например,  $DIPEA$ ). Полученный продукт может быть подвергнут взаимодействию с группой W (в частности, когда W представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, определенные в изобретении), где E представляет собой подходящую электрофильную группу (например,  $-V(OH)_2$ ), путем проведения реакции кросс-сочетания в присутствии подходящего металлического катализатора (например, палладиевого катализатора) и основания (например,  $K_3PO_4$ ). Затем, защитная группа может быть удалена путем проведения соответствующей реакции удаления защитной группы (например, защитная группа Вос может быть удалена в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота), и полученный амин может быть функционализирован с помощью нитрильной группы в присутствии основания (например,  $NaHCO_3$ ) и реагента для цианирования (например,  $BrCN$ ).

В некоторых вариантах осуществления, В' получают после взаимодействия с А' в соответствии с таким же направлением синтеза. Неограничивающие примеры включают следующие схемы.

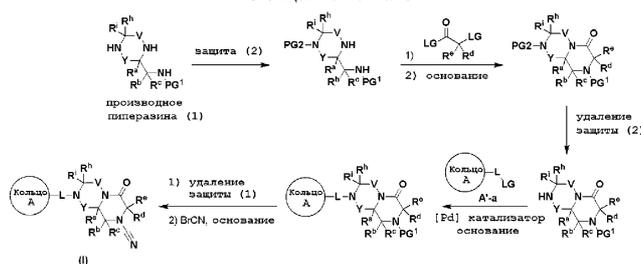
Общая схема 5



Аминокислота 1 (например, (R)-2-(((бензилокси)-карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановая кислота) может быть присоединена к амину (например, приведенной выше группе А'-с) путем использования стандартного реагента для реакции сочетания (например, HATU) и основания (например, DIEA) в подходящем растворителе и защитной группы 1 (то есть  $PG^1$ ), такой как группа Вос, которая затем может быть удалена путем проведения соответствующей реакции удаления защитной группы (например, защитная группа Вос может быть удалена в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота или хлористоводородная кислота) в подходящем растворителе. Полученный амин может быть подвергнут реакции с подходящим производным карбоновой кислоты (например, с метил-2-бромацетатным производным), где каждый LG представляет собой независимо уходящую группу (например, галоген, -OTf,  $-OCH_3$ , и так далее). Защитную группу 2 (то есть  $PG^2$ ), такую как группа Cbz, удаляют путем проведения соответствующей реакции удаления защитной группы (например, группа Cbz может быть удалена в присутствии  $H_2$  и подходящего металлического катализатора, такого как Pd/C), вслед за которой проводят *in situ* циклизацию в пиперазиновое кольцо. Пиперазиновое кольцо может быть защищено при подходящих условиях с помощью защитной группы 3 (то есть  $PG^3$ ), такой как группа Вос, и затем подвергнута бис-алкилированию с помощью соответствующего электрофила (например, этан-1,2-диил-бис-(трифторметансульфоната)), где каждый LG представляет собой независимо уходящую группу (например, галоген, -OTf, и так далее), с образованием бициклической кольцевой конфигурации. Затем, защитная группа 3 может быть удалена путем проведения соответствующей реакции удаления защитной группы (например, защитная группа Вос может быть удалена в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота), и полученный амин может быть функционализирован с помощью нитрильной группы в присутствии основания (например,  $NaHCO_3$ ) и реагента для цианирования (например,  $BrCN$ ).

Дополнительный метод получения В' после взаимодействия с А' представлен ниже.

Общая схема 6

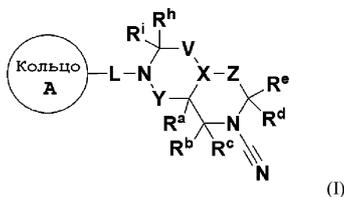


Пиперазиновое производное 1 может быть защищено с помощью подходящей защитной группы для азота (то есть PG2) при соответствующих условиях (например, защитная группа Cbz может быть установлена с помощью CbzCl). Затем образуют бицикл в присутствии подходящего электрофила (например, 2-хлорацетилхлорида), где каждый LG представляет собой независимо уходящую группу (например, галоген, -OTf, -OCH<sub>3</sub>, и так далее), затем добавляют основание (например, NaH). Защитную группу 2 (то есть PG2) удаляют путем проведения соответствующей реакции удаления защитной группы (например, группа Cbz может быть удалена в присутствии H<sub>2</sub> и подходящего металлического катализатора, такого как Pd/C), затем проводят взаимодействие с группой А'-а, где LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген, -OTf, и так далее), путем проведения реакции кросс-сочетания с использованием подходящего металлического катализатора (например, палладиевого катализатора) и основания (например, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Затем, защитная группа 1 (то есть PG<sup>1</sup>) может быть удалена путем проведения соответствующей реакции удаления защитной группы (например, защитная группа Boc может быть удалена в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота), и полученный амин может быть функционализирован с помощью нитрильной группы в присутствии основания (например, NaHCO<sub>3</sub>) и реагента для цианирования (например, BrCN).

Примеры вариантов осуществления

Приведенные далее нумерованные варианты осуществления, которые не являются ограничениями для изобретения, представляют собой примеры конкретных аспектов настоящего изобретения.

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X выбирают из N и CR<sup>x</sup>;

V, Y и Z выбирают из (i), (ii) или (iii):

(i) V представляет собой C(O); Y выбирают C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>; и Z выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>;

(ii) V выбирают из химической связи, C(O) и CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; Y представляет собой C(O); и Z выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>; или

(iii) V выбирают из химической связи, C(O) и CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; Y выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>; и Z представляет собой C(O);

L представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

n представляет собой 0, 1 или 2,

где каждое метиленовое звено в L необязательно замещено одним C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, и

где, если n представляет собой 2, то тогда одно метиленовое звено в L необязательно заменено на кислород;

в каждом случае R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup> и R<sup>x</sup> независимо выбирают из водорода, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

кольцо А выбирают из C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где кольцо А необязательно замещено одним или более W;

каждый W независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где необязательно замещенная группа W может быть замещена одним или более R<sup>1</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила,

$-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкила})$ ,  $-(\text{CH}_2)_m(3\text{-}10\text{-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы})$  и  $-(\text{CH}_2)_m(\text{фенила})$ ;

каждый R независимо выбирают из водорода,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкила}$  и фенила; и каждый m независимо представляет собой 0 или 1.

2. Соединение по варианту осуществления 1,

где Y выбирают из  $\text{C}(\text{O})$  и  $\text{CR}^1\text{R}^k$ ;

n представляет собой 0;

$\text{R}^a$  выбирают из водорода, галогена и  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ;

каждый  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$ ,  $\text{R}^e$ ,  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$ ,  $\text{R}^i$ ,  $\text{R}^j$ ,  $\text{R}^k$  и  $\text{R}^x$  представляет собой водород;

кольцо A представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где кольцо A необязательно замещено одним или более W;

каждый W независимо выбирают из галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ , необязательно замещенного  $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкила}$ , необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила,

где необязательно замещенная группа W может быть замещена одним или более  $\text{R}^1$ ;

каждый  $\text{R}^1$  независимо выбирают из галогена,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m(3\text{-}10\text{-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы})$  и  $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6\text{арила})$ ;

каждый R представляет собой фенил и

каждый m представляет собой 1.

3. Соединение по варианту осуществления 1 или 2,

где V выбирают из  $\text{C}(\text{O})$  и  $\text{CR}^1\text{R}^g$ ; X представляет собой N;

Y представляет собой  $\text{C}(\text{O})$ ;

n представляет собой 0;

$\text{R}^a$  представляет собой водород;

каждый  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$ ,  $\text{R}^e$ ,  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$ ,  $\text{R}^i$ ,  $\text{R}^j$ ,  $\text{R}^k$  и  $\text{R}^x$  представляет собой водород;

кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где кольцо A необязательно замещено одним или более W;

каждый W независимо выбирают из галогена, необязательно замещенного  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ , необязательно замещенного  $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-циклоалкила}$ , необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила,

где необязательно замещенная группа W может быть замещена с помощью одного или более  $\text{R}^1$ ;

каждый  $\text{R}^1$  независимо выбирают из галогена,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{CN}$  и  $-(\text{CH}_2)_m(\text{фенила})$ ;

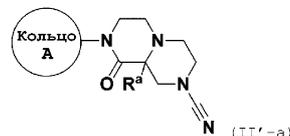
каждый R представляет собой фенил и

каждый m представляет собой 1.

4. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-3, где L выбирают из  $-(\text{CH}_2)_0\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ .

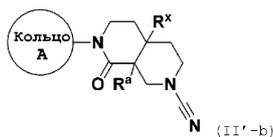
5. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-4, где n представляет собой 0.

6. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-5, где соединение имеет формулу (II'-a)



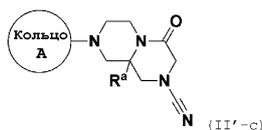
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-5, где соединение имеет формулу (II'-b)



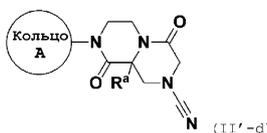
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-5, где соединение имеет формулу (II'-c)



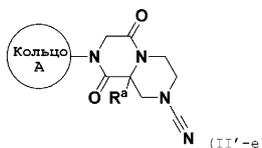
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-5, где соединение имеет формулу (II'-d)



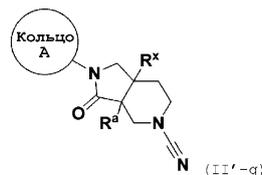
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-5, где соединение имеет формулу (II'-e)



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-5, где соединение имеет формулу (II'-g)



или его фармацевтически приемлемая соль.

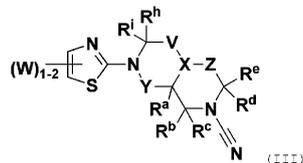
12. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 4-11, где кольцо А выбирают из C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, где кольцо А необязательно замещено с помощью одного или более W.

13. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1, 2 и 4-12, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

14. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-13, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

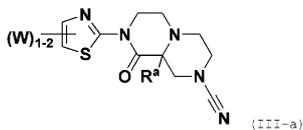
15. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-14, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный тиазолил или пиразолил.

16. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-15, где соединение имеет формулу (III)



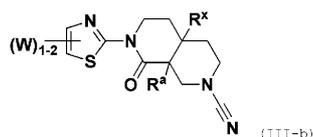
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-6 и 12-16, где соединение имеет формулу (III-a)



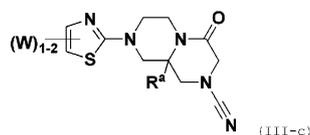
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-5, 7 и 12-16, где соединение имеет формулу (III-b)



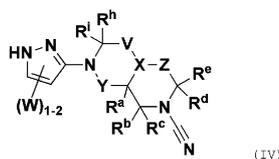
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-5, 8 и 12-16, где соединение имеет формулу (III-c)



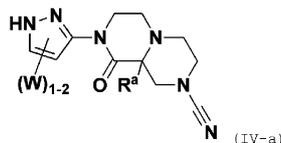
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-15, где соединение имеет формулу (IV)



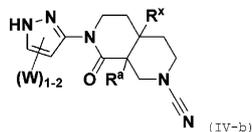
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-6, 12-15 и 20, где соединение имеет формулу (IV-a)



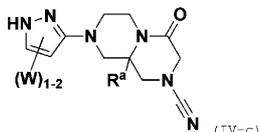
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-5, 7, 12-15 и 20, где соединение имеет формулу (IV-b)



или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-5, 8, 12-15 и 20, где соединение имеет формулу (IV-c)



или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 4-23, где в каждом случае  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  и  $R^x$  независимо выбирают из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила.

25. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1, 2 и 4-23, где  $R^a$  выбирают из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила.

26. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-25, где в каждом случае  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  и  $R^x$  каждый представляет собой водород.

27. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-26, где  $R^a$  представляет собой водород.

28. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 4-27, где каждый W независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

29. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-28, где каждый W независимо выбирают из галогена, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного

$C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила.

30. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-29, где каждый W независимо выбирают из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила.

31. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-30, где каждый W независимо выбирают из хлора, трет-бутила, циклогексила, 2-бензилпиперидинила, фенила, 3-цианофенила, 3-хлорфенила, 2-феноксифенила и 3-(азетидин-1-илметил)фенила.

32. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 4-31, где каждый  $R^1$  независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-(CH_2)_m(C_3-C_{10}$ -циклоалкила),  $-(CH_2)_m(3-10$ -членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы) и  $-(CH_2)_m$ (фенила).

33. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1 и 4-32, где каждый  $R^1$  независимо выбирают из галогена, -OR, -CN,  $-(CH_2)_m(3-6$ -членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы) и  $-(CH_2)_m$ (фенила).

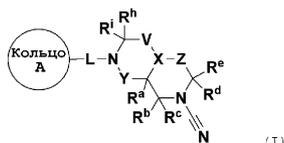
34. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-33, где каждый  $R^1$  представляет собой независимо галоген, -OR, -CN и  $-(CH_2)_m$ (фенил).

35. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1 и 4-34, где каждый R независимо выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и фенила.

36. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-35, где каждый R представляет собой фенил.

37. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-36, где каждый m представляет собой 1.

38. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,  
где V выбирают из химической связи и  $CR^fR^g$ ;

X выбирают из N и  $CR^x$ ;

Y выбирают из химической связи, карбонила (C=O) и  $CR^jR^k$ ;

Z выбирают из карбонила (C=O) и  $CR^jR^k$ ;

L представляет собой  $-(CH_2)_n$ , n=0, 1, 2 или 3, где, если n представляет собой 2 или 3, то тогда L может быть необязательно замещена или прервана с помощью одного или двух  $C_1$ - $C_6$ -алкилов и/или гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^a$  и  $R^x$  представляют собой водород;

один из  $R^b$  и  $R^c$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

один из  $R^d$  и  $R^e$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

один из  $R^f$  и  $R^g$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных

гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ , или, альтернативно,  $R^f$  и  $R^g$  объединены с образованием карбонила;

один из  $R^h$  и  $R^i$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

один из  $R^j$  и  $R^k$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

кольцо A выбирают из 5-10-членных циклоалкильных групп, 5-10-членных гетероциклоалкильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-10-членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом группы являются незамещенными или замещены по меньшей мере одной группой W;

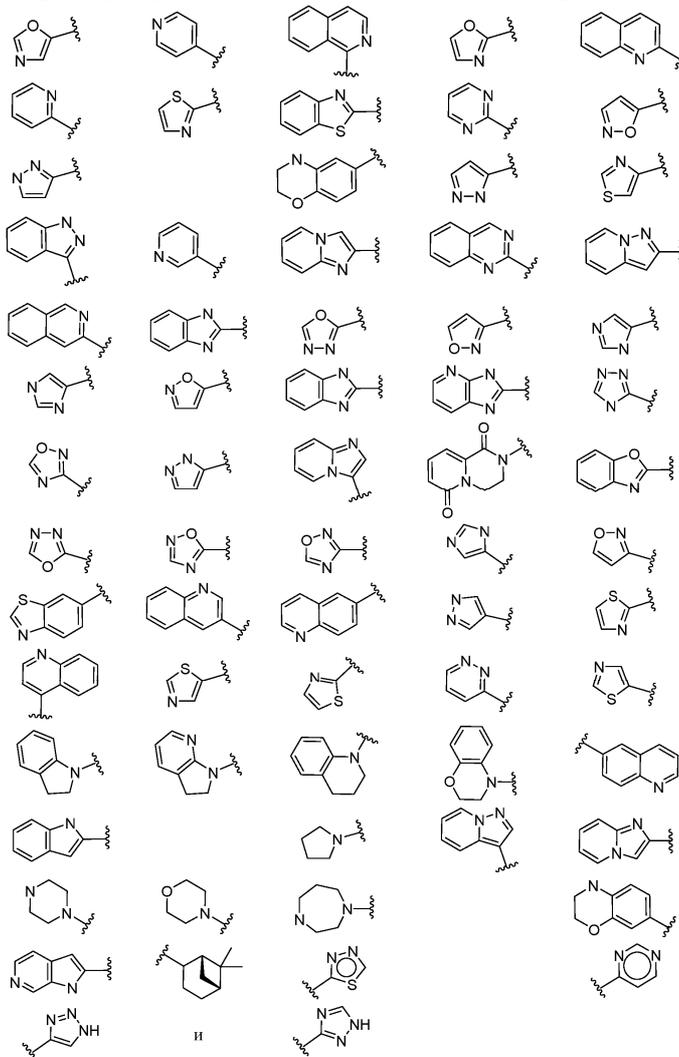
W выбирают из водорода, галогена, цианогрупп,  $C_1$ - $C_6$ -алкильных групп,  $C_1$ - $C_6$ -алкилэфирных групп, 3-10-членных циклоалкильных групп, 3-10-членных гетероциклоалкильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членных арильных и 5-10-членных ге-

тероарильных групп, содержащих от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом группы являются незамещенными или замещены по меньшей мере одной группой  $R^1$ , которые могут быть одинаковыми или различными; и

$R^1$  независимо выбирают из водорода, галогена, гидроксильных групп, цианогрупп, амидных групп, аминогрупп,  $C_1$ - $C_6$ -алкильных групп,  $C_1$ - $C_6$ -алкилэфирных групп,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламиногрупп,  $C_1$ - $C_6$ -алкилспиртовых групп,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильных групп, групп  $S(O)_2$  и трифторметильных и трифторметилэфирных групп,

где любая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой один или более атомов углерода заменены на гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

39. Соединение по варианту осуществления 38, где кольцо А выбирают из

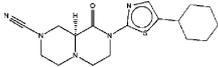
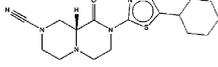
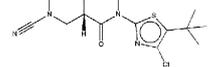
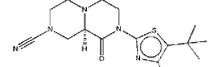
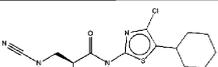
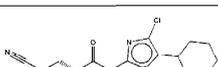
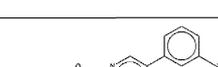


при этом эти группы необязательно замещены по меньшей мере одной группой W.

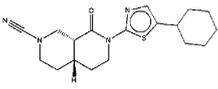
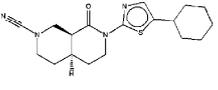
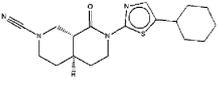
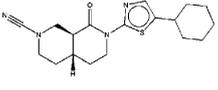
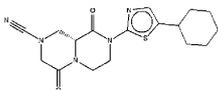
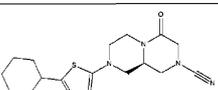
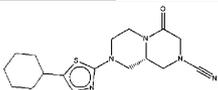
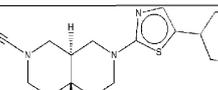
40. Соединение по варианту осуществления 38 или 39, где W выбирают из водорода, галогена, цианогрупп,  $C_1$ - $C_6$ -алкильных групп,  $C_1$ - $C_6$ -алкилэфирных групп, 3-10-членных циклоалкильных групп, 3-10-членных гетероциклоалкильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членных арильных групп и 5-10-членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом группы являются незамещенными или замещены по меньшей мере одной группой  $R^1$ , которая может быть одинаковой или различной.

41. Соединение по любому одному из вариантов осуществления 38-40, где  $R^1$  независимо выбирают из водорода, галогена, цианогрупп, амидных групп,  $C_1$ - $C_6$ -алкильных групп,  $C_1$ - $C_6$ -алкилэфирных групп и трифторметильных и трифторметилэфирных групп.

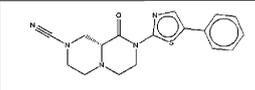
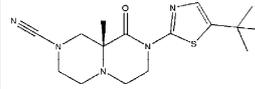
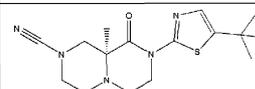
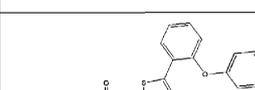
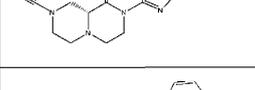
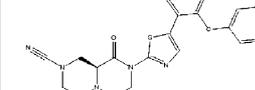
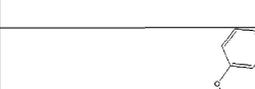
## 78. Соединение, выбранное из

Номер соединения	Структура	Химическое название
1-1S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиридино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-1R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиридино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-2S		*(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиридино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-2R		*(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиридино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-3S		(S)-8-(4-хлор-5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиридино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-3R		(R)-8-(4-хлор-5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиридино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-4R		(R)-8-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиридино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-4S		(S)-8-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиридино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил

1-5R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-5S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-6R		(R)-8-(5-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-6S		(S)-8-(5-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-7R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-7S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-11R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-11S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил

1-12S,R		(4aS,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
1-12R,S		(4aR,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
1-12R,R		(4aR,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
1-12S,S		(4aS,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
2-1R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4,9-диоксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
3-1S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
3-1R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
4-1S,S		(4aS,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил

4-1S,R		(4aS,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
4-1R,S		(4aR,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
5-1R,R		(3aR,7aR)-2-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил
5-1S,S		(3aS,7aS)-2-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил
5-2R,R		(3aR,7aR)-2-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил
5-2S,S		(3aS,7aS)-2-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил
6-1R		(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-6,9-диоксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
6-1S		(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-6,9-диоксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-14S		*(S)-9-оксо-8-(5-фенилтиазол-2-ил)октагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил

1-14R		* (R)-9-оксо-8-(5-фенилтиазол-2-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
		(R)-8-(5-(трет-бутил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-15S		(S)-8-(5-(трет-бутил)тиазол-2-ил)-9a-метил-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-113S		* (S)-9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)тиазол-2-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-113R		* (R)-9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)тиазол-2-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-114R		(R)-9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-114S		(S)-9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил

1-115R		(R)-8-(5-(3-(азетидин-1-ил-метил)фенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-115S		(S)-8-(5-(3-(азетидин-1-ил-метил)фенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-116R		(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлор-тиазол-2-ил)-9а-фтор-9-оксо-октагидро-2H-пиразино[1,2-а]-пиразин-2-карбонитрил
1-116S		(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлор-тиазол-2-ил)-9а-фтор-9-оксо-октагидро-2H-пиразино[1,2-а]-пиразин-2-карбонитрил
1-117R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-117S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-118R,S		(R)-8-(5-((S)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-118R,R		(R)-8-(5-((R)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-118S,S		(S)-8-(5-((S)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-118S,R		(S)-8-(5-((R)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил

или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из вариантов осуществления 1-42 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

44. Способ ингибирования USP30 у человека, включающий введение соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 43.

45. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с USP30, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 43.

46. Способ лечения нейродегенеративного или неврологического заболевания, нарушения или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 43.

47. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из вариантов осуществления 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 43.

48. Способ по любому одному из вариантов осуществления 45-47, где заболевание, нарушение или состояние представляет собой болезнь Паркинсона.

Далее изобретение дополнительно проиллюстрировано примерами и схемами синтеза, но приведенные в изобретении конкретные методики не следует толковать в качестве ограничений объема и сущности этого изобретения. Следует иметь в виду, что примеры приведены только для иллюстрации конкретных вариантов осуществления и предполагается, что они не ограничивают объем изобретения. Кроме того, следует иметь в виду, что могут существовать различные другие варианты осуществления, модификации и их эквиваленты, которые могут быть предложены специалистами в данной области без отклонения от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

### Примеры

Сокращенные условные обозначения.

AMphos-Pd G3	[4-(дитрет-бутилфосфино)-N,N-диметиланилин-2-(2'-аминобифенил)]палладия(II) метансульфонат
BGG	бычий $\gamma$ -глобулин
Вос	Трет-бутилоксикарбонил
CbzCl	бензилхлорформат
$\delta$	Химический сдвиг
DCM	дихлорметан
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
<sup>1</sup> H ЯМР	протонный ядерный магнитный резонанс
HATU	2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-в]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	герц
LCMS	жидкостная хромато-масс-спектрометрия
NMP	N-метил-2-пирролидон
г.т	комнатная температура
RT	время удерживания
TFA	Трифторуксусная кислота
XPhos-Pd 3G	(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]-палладия(II) метансульфонат

Пример А. Описание биохимического анализа Ubiquitin-Rhodamine 110 для определения активности USP30.

Анализ проводили в конечном объеме 6 мкл в буфере для анализа, содержащем 20 мМ Tris-HCl (pH 8,0, (1M раствор Tris-HCl pH 8,0; Corning 46-031-CM)), 1 мМ GSH (L-глутатион восстановленный, Sigma-Aldrich, G4251-100G), 0,03% BGG (0,22 мкМ, отфильтрованный, Sigma, G7516-25G) и 0,01% Triton X-100 (Sigma, T9284-10L). Предварительно распределяли нанолитровые количества 10-точечных 3-кратных последовательных разведений в ДМСО в 1536 аналитических планшетах (Corning, # 3724BC) для создания конечной испытуемой концентрации от 25 мкМ до 1,3 нМ, от максимальной до минимальной дозы, соответственно. Оптимизировали концентрацию и продолжительность инкубации с целью достижения максимального отношения сигнала к фону при сохранении условий начальной скорости при фиксированной концентрации субстрата ( $\ll K_m$ ). Конечная концентрация фермента (рекомбинантный человеческий USP30, Boston Biochem, № по каталогу E-582) в анализе составляла 0,4 нМ. Конечная концентрация субстрата (Ub-Rh110; Ubiquitin-Rhodamine 110, UbiQ-126) составляла 25 нМ. В аналитические планшеты добавляли 3 мкл 2х фермента (предварительно отмеченные соединением), предварительно инкубировали в течение 30 мин и затем обрабатывали с помощью 3 мкл 2х субстрата. Считывали величины флуоресценции лунок планшетов на планшет-ридерах Envision (Perkin Elmer) или PheraSTAR (BMG) (возбуждение при 485 нм и испускание при 535 нм) 5 раз в течение 11 мин, и угол наклона графической зависимости, полученный при этом считывании кинетики, использовали для нормализации первичных данных.

Для всех форматов анализа, данные представляли в виде процента ингибирования по сравнению с контрольными лунками на основе следующего уравнения: % ингибирования =  $1 - ((FLU - AveLow) / (AveHigh - AveLow))$ , где FLU = измеренная флуоресценция, AveLow = средняя флуоресценция в отсутствие ферментного контроля (n=32), и AveHigh = средняя флуоресценция с DMSO контролем (n=32). Величины IC<sub>50</sub> определяли путем аппроксимации кривой с помощью стандартного четырехпараметриче-

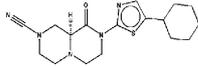
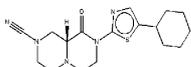
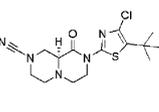
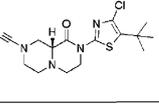
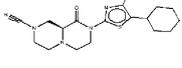
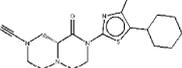
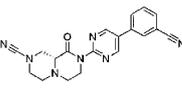
ского алгоритма логистической аппроксимации, входящего в программный пакет Activity Base: IDBS XE Designer Model205. Данные подбираются с использованием алгоритма Левенберга-Марквардта.

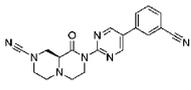
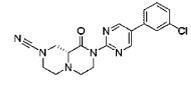
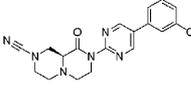
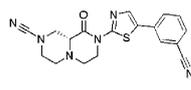
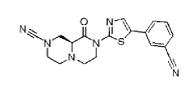
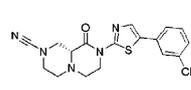
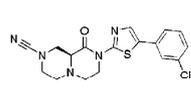
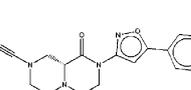
При проведении биохимического анализа USP30, идентифицировали соединения, имеющие величину  $IC_{50} < 10$  мкМ (В некоторых вариантах осуществления, идентифицировали соединения, имеющие величину  $IC_{50} < 5$  мкмоль, и в некоторых вариантах осуществления, идентифицировали соединения, имеющие величину  $IC_{50} < 1$  мкмоль, используя анализ в примере А).

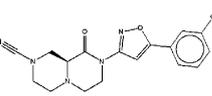
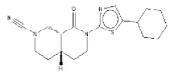
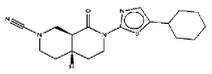
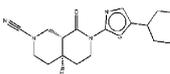
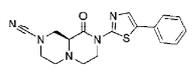
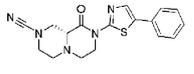
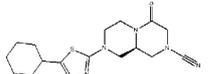
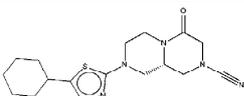
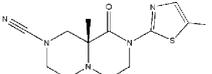
Данные по активности соединений по настоящему изобретению в биохимическом анализе USP30 в виде величины  $IC_{50}$  (диапазон величин  $IC_{50}$ ) представлены в табл. А ниже следующим образом:

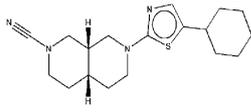
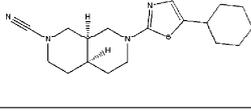
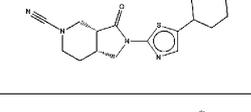
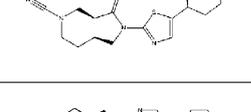
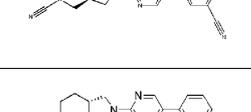
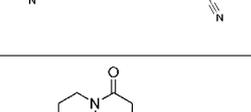
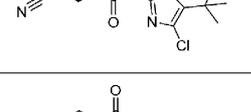
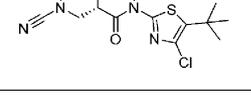
"-": неактивное, "+":  $\geq 10$  мкМ и  $< 25$  мкМ, "++":  $\geq 1$  мкМ и  $< 10$  мкМ, "+++":  $\geq 0,1$  мкМ и  $< 1$  мкМ, "++++":  $< 0,1$  мкМ.

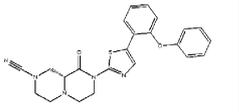
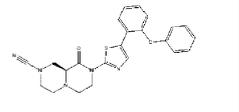
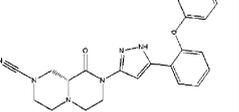
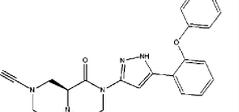
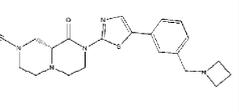
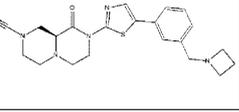
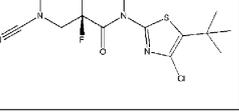
Таблица А

Номер соединения	Структура	Химическое название	USP30 $IC_{50}$
1-1S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиридино[1,2-а]пиризин-2-карбонитрил	+++
1-1R		(R)-8-(5-циклогексил-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиридино[1,2-а]пиризин-2-карбонитрил	++++
1-2S		*(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиридино[1,2-а]пиризин-2-карбонитрил	++++
1-2R		*(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиридино[1,2-а]пиризин-2-карбонитрил	++++
1-3S		(S)-8-(4-хлор-5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиридино[1,2-а]пиризин-2-карбонитрил	++++
1-3R		(R)-8-(4-хлор-5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиридино[1,2-а]пиризин-2-карбонитрил	++++
1-4R		(R)-8-(5-(3-цианофенил)-пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиридино[1,2-а]пиризин-2-карбонитрил	++

1-4S		(S)-8-(5-(3-цианофенил)-пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++
1-5R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)-пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++
1-5S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)-пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++
1-6R		(R)-8-(5-(3-цианофенил)-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++++
1-6S		(S)-8-(5-(3-цианофенил)-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++++
1-7R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++++
1-7S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++++
1-11R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)-изоксазол-3-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	-

1-11S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)-изоксазол-3-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил	-
1-12S,R		(4аS,8аR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил	++
1-12S,S		(4аS,8аS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил	++
1-12R,R		(4аR,8аR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил	+++
1-14S		*(S)-9-оксо-8-(5-фенилтиазол-2-ил)-октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил	+++
1-14R		*(R)-9-оксо-8-(5-фенилтиазол-2-ил)-октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил	++++
3-1S		(S)-8-(5-циклогексил-тиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил	+++
3-1R		(R)-8-(5-циклогексил-тиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил	++++
		(R)-8-(5-(трет-бутил)-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил	++

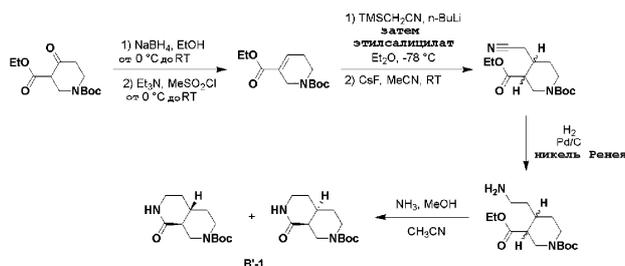
4-1S,R		(4aS,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил	++
4-1R,S		(4aR,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил	++
5-1R,R		(3aR,7aR)-2-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил	+
5-1S,S		(3aS,7aS)-2-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил	++
5-2R,R		(3aR,7aR)-2-(5-(3-циано-фенил)пиримидин-2-ил)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил	-
5-2S,S		(3aS,7aS)-2-(5-(3-циано-фенил)пиримидин-2-ил)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил	+
6-1R		(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-6,9-диоксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++++
6-1S		(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-6,9-диоксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++++

1-113S		*(S)-9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)тиазол-2-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++++
1-113R		*(R)-9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)тиазол-2-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++++
1-114R		(R)-9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	+++
1-114S		(S)-9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	+++
1-115R		(R)-8-(5-(3-(азетидин-1-илметил)фенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++
1-115S		(S)-8-(5-(3-(азетидин-1-илметил)фенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++
1-116R		(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9а-фтор-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++

1-116S		(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9а-фтор-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++
1-117R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]-пиразин-2-карбонитрил	++++
1-117S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]-пиразин-2-карбонитрил	++
1-118R,S		(R)-8-(5-((S)-2-бензилпиперидин-1-ил)-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	++++
1-118R,R		(R)-8-(5-((R)-2-бензилпиперидин-1-ил)-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	+++
1-118S,S		(S)-8-(5-((S)-2-бензилпиперидин-1-ил)-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	+++
1-118S,R		(S)-8-(5-((R)-2-бензилпиперидин-1-ил)-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил	+++

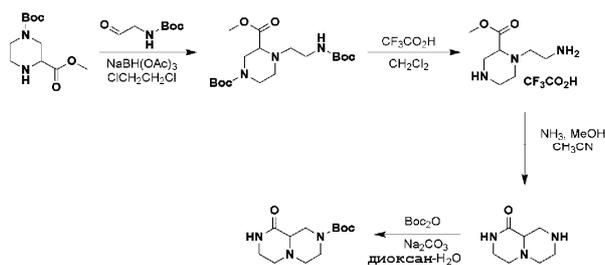
Синтез соединения.

Промежуточное соединение В'-1. Синтез трет-бутил-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата.



Защищенный гетероциклический карбамат (такой как Вос-защищенное производное пиперидин-карбамата) подвергали реакции восстановления карбонильной группы в кольцевую двойную связь с помощью гидроида металла, затем добавляли основание, такое как триэтиламин, и метансульфонилхлорид. Затем кольцевую двойную связь функционализировали, используя региоселективный реагент, такой как триметилсилилацетонитрил, с помощью металлического реагента, такого как *n*-бутиллитий, затем проводили десилилирование в присутствии CsF. Нитрильную группу восстанавливали до амина, например, путем гидрирования в присутствии палладия на угле и никеля Ренея. Кольцо закрывали с помощью аммиака и метанола в ацетонитриле с получением Вос-защищенного оксооктагидро-2,7-нафтиридина (промежуточного соединения В'-1) в виде смеси диастереоизомеров.

Промежуточное соединение В'-2. Синтез трет-бутил-9-оксо-гексагидро-1Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2(6Н)-карбоксилата.



Стадия 1. 1-трет-Бутил-3-метил-4-(2-(трет-бутоксикарбониламино)этил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат.

Раствор трет-бутил(2-оксоэтил)карбамата(4,89 г, 30,7 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (50 мл) добавляли к раствору 1-(трет-бутил)-3-метилпиперазин-1,3-дикарбоксилата (5 г, 20,5 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (25 мл). Раствор перемешивали при 25°C в атмосфере азота в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,69 г, 41,0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Реакцию останавливали путем добавления воды (50 мл) при 25°C. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-трет-бутил-3-метил-4-(2-(трет-бутоксикарбониламино)этил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат в виде желтого масла (5,1 г, 64%). LCMS (ES, m/z): 388 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Метил-1-(2-аминоэтил)пиперазин-2-карбоксилат 2,2,2-трифторацетат.

Трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли по каплям к охлажденному до 0°C раствору 1-трет-бутил-3-метил-4-(2-(трет-бутоксикарбониламино)этил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (5,1 г, 13,1 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением метил-1-(2-аминоэтил)пиперазин-2-карбоксилат-2,2,2-трифторацетата (4,5 г). LCMS (ES, m/z): 188 [M+H]<sup>+</sup>.

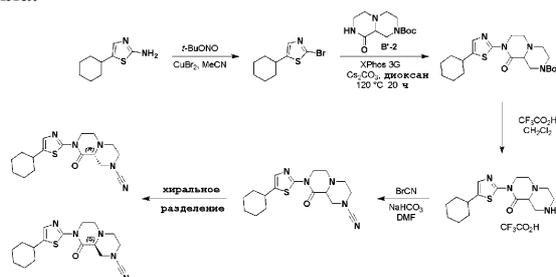
Стадия 3. Гексагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-1(6Н)-он.

Аммиак в метаноле (7 N, 20 мл) добавляли к раствору метил-1-(2-аминоэтил)пиперазин-2-карбоксилат 2,2,2-трифторацетата (4,5 г) в ацетонитриле (20 мл), и раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Полученную реакцию смесь концентрировали под вакуумом с получением гексагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-1(6Н)-она (3,7 г). LCMS (ES, m/z): 156 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. трет-Бутил-9-оксо-гексагидро-1Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2(6Н)-карбоксилат.

Дитрет-бутилдикарбонат (6,25 г, 28,7 ммоль) добавляли к смеси гексагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-1(6Н)-она (3,7 г, 23,9 ммоль) и насыщенного водного раствора карбоната натрия (40 мл) в дioxане (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл), и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 1:15 метанол/дихлорметан) с получением трет-бутил-9-оксо-гексагидро-1Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2(6Н)-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (1,9 г, 30%). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,78 (уш.с, 1H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,87-3,81 (м, 1H), 3,28-3,24 (м, 1H), 3,08-3,06 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 3H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 2H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,41 (с, 9H). LCMS (ESI, m/z): 256 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1-1. Синтез (S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксогексагидро-1Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2(6Н)-карбонитрила и (R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксогексагидро-1Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2(6Н)-карбонитрила.



Стадия 1. 2-Бром-5-циклогексил-1,3-тиазол.

Смесь 5-циклогексил-1,3-тиазол-2-амина (600 мг, 3,29 ммоль), трет-бутилнитрила (0,390 мл, 3,83 ммоль) и бромида меди(II) (1,47 г, 6,58 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) перемешивали в течение 3 ч при

комнатной температуре. Реакцию останавливали путем добавления воды (6 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 10/1 петролейный эфир/этилацетат) с получением 2-бром-5-циклогексил-1,3-тиазола (200 мг, 22%) в виде светло-желтого масла. LCMS (ES, m/z): 246, 248 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. трет-Бутил-8-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат.

Смесь 2-бром-5-циклогексил-1,3-тиазола (200 мг, 0,816 ммоль), трет-бутил-9-оксооктагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата (В'-2, 250 мг, 0,979 ммоль), карбоната цезия (532 мг, 1,63 ммоль) и аддукта метансульфоната(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) с дихлорметаном (68,7 мг, 0,082 ммоль) в диоксане (6 мл) перемешивали в течение 36 ч при 120°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 1/1 петролейный эфир/этилацетат) с получением трет-бутил-8-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата (70,0 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 421 [M+H]<sup>+</sup>.

трет-Бутил-9-оксооктагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-2-карбоксилат может быть приобретен у фирм-производителей или может быть синтезирован, например, в соответствии с методикой в примере 1-1В' ниже.

Стадия 3. 2-(5-Циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)октагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-1-она трифторацетат.

Раствор трет-бутил-8-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-2-карбоксилата (70,0 мг, 0,167 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,8 мл, 10,1 ммоль) в дихлорметане (4 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)октагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-1-она трифторацетата (71,0 мг, неочищенного) в виде светло-желтого масла. LCMS (ES, m/z): 321 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. 8-(5-Циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-9-оксо-октагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил.

Смесь 2-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)октагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-1-она трифторацетата (40,0 мг, 0,096 ммоль), бикарбоната натрия (105 мг, 1,25 ммоль) и цианогенбромида (13,2 мг, 0,125 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали путем добавления смеси вода/лед при 0°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (35,0 мг) очищали препаративной HPLC (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мм, 19×150 мм; подвижная фаза А: вода (содержащая 0,05% бикарбоната аммония), и В: ацетонитрил (от 46% до 60% в течение 7 мин); расход: 20 мл/мин; детектор: 220/254 нм) с получением 8-(5-циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрила (12,0 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 346 [M+H]<sup>+</sup>.

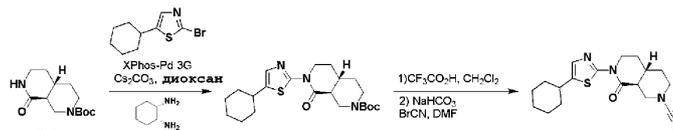
Стадия 5. (S)-8-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксо-гексагидро-1H-пирозино[1,2-а]пирозин-2(6H)-карбонитрил и (R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксо-гексагидро-1H-пирозино[1,2-а]пирозин-2(6H)-карбонитрил.

8-(5-Циклогексил-1,3-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил (12,0 мг, 0,034 ммоль) разделяли методом хиральной HPLC (колонок: Chiralpak IA, 2 × 25 см, 5 мм; подвижная фаза А: метанол (содержащий 0,1% диэтиламина), и В: дихлорметан (выдержка 70% в течение 20 мин); расход: 18 мл/мин; детектор: 220/254 нм; RT1: 7,121 мин и RT2: 12,341 мин) с получением:

(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксо-гексагидро-1H-пирозино[1,2-а]пирозин-2(6H)-карбонитрила (RT1: 7,121 мин) (3,60 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.) 7,29 (с, 1H), 4,22-4,19 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 4H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,84-2,71 (м, 2H), 2,43-2,38 (м, 1H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,78-1,74 (м, 2H), 1,69-1,66 (м, 1H), 1,43-1,34 (м, 4H), 1,27-1,98 (м, 1H). Абсолютная стереохимия приписана произвольно; и

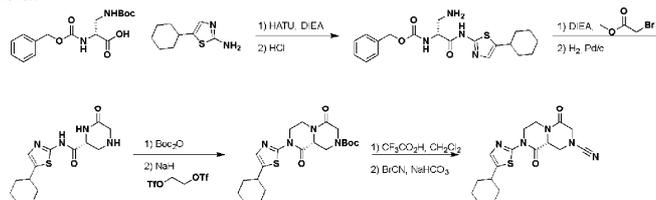
(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксогексагидро-1H-пирозино[1,2-а]пирозин-2(6H)-карбонитрил (RT2: 12,341 мин) (3,10 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ES, m/z): 346 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.) 7,29 (с, 1H), 4,22-4,19 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,78-3,73(м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 4H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,83-2,68 (м, 2H), 2,43-2,38 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,81-1,76 (м, 2H), 1,72-1,67 (м, 1H), 1,45-1,28 (м, 4H), 1,27-1,97 (м, 1H). Абсолютная стереохимия приписана произвольно.

Пример 1-12. Синтез (4aS,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрила.



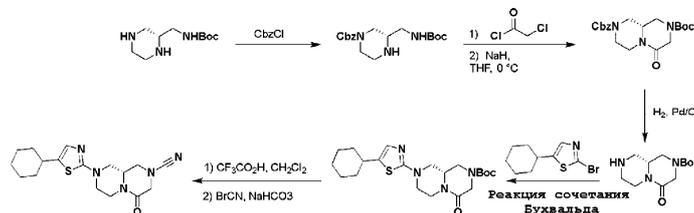
Вос-защищенный оксооктагидро-2,7-нафтиридин (B'-1) подвергали реакции кросс-сочетания с 2-бром-5-циклогексилтиазолом с использованием металлического катализатора (например, XPhos-Pd 3G). Затем, защитную группу Вос удаляли в присутствии трифторуксусной кислоты и заменяли на нитрильную группу в присутствии BrCN и основания (например, NaHCO<sub>3</sub>).

Пример 2-1. Синтез (R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4,9-диоксооктагидро-2H-пипразино[1,2-a]пипразин-2-карбонитрила.



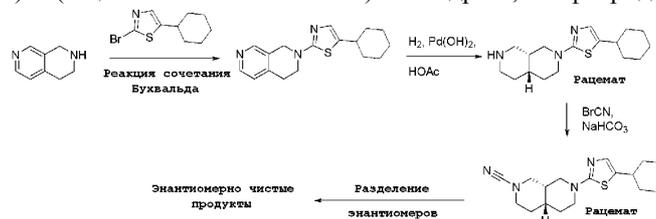
(R)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутокси-карбонил)амино)пропановая кислота может быть подвергнута реакции сочетания с 5-циклогексилтиазол-2-амином с использованием стандартного реагента реакции сочетания (то есть HATU) и основания (то есть DIEA) в подходящем растворителе, и группа Вос затем может быть удалена с использованием или TFA, или HCl, в подходящем растворителе. Полученный амин может быть подвергнут реакции с метил-2-бромацетатом, что приводит к циклизации в пиперазиновое кольцо при удалении группы Cbz путем гидрирования. Пиперазинон может быть защищен с помощью группы Вос, и проведение бис-алкилирования с помощью соответствующего электрофила (то есть этан-1,2-диилбис(трифлорметансульфоната)) позволяет образовать бициклическую кольцевую структуру. Затем, защитная группа Вос может быть удалена и заменена на нитрильную группу.

Пример 3-1. Синтез (S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2H-пипразино[1,2-a]пипразин-2-карбонитрила.



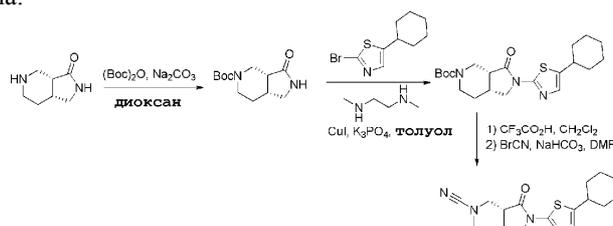
трет-Бутил-(R)-(пиперазин-2-илметил)карбамат защищали с помощью группы Cbz в присутствии CbzCl. Затем образовывали бицикл в присутствии 2-хлорацетилхлорида, затем добавляли NaH. Группу Cbz удаляли в присутствии H<sub>2</sub> и Pd/C, затем проводили реакцию сочетания Бухвальда с 2-бром-5-циклогексилтиазолом. Затем, защитную группу Вос удаляли в присутствии трифторуксусной кислоты, и полученный амин функционализировали с помощью нитрильной группы в присутствии NaHCO<sub>3</sub> и BrCN.

Пример 4-1. Синтез (4aS,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрила и (4aR,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрила.



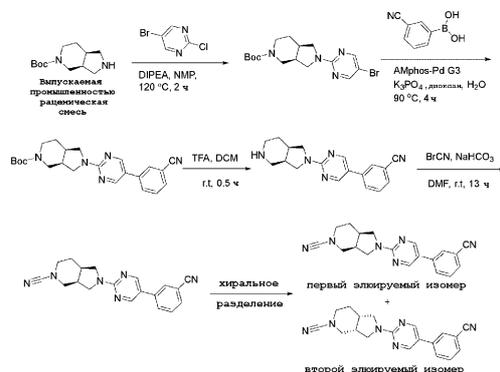
1,2,3,4-Тетрагидро-2,7-нафтиридин подвергали реакции сочетания Бухвальда с 2-бром-5-циклогексилтиазолом. Полученное соединение затем восстанавливали в присутствии H<sub>2</sub> и Pd(OH)<sub>2</sub>. Полученный амин затем функционализировали с помощью нитрильной группы в присутствии NaHCO<sub>3</sub> и BrCN с получением рацемической смеси, которую разделяли с получением энантимерно чистых продуктов.

Пример 5-1. Синтез (3aR,7aR)-2-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрила.



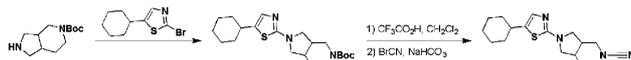
(3aR,7aR)-Октагидро-3H-пирроло[3,4-с]пиридин-3-он защищали с помощью группы Boc в присутствии  $(\text{Boc})_2\text{O}$  и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Boc-защищенный продукт подвергали реакции кросс-сочетания с 2-бром-5-циклогексилтиазолом в присутствии медного катализатора и  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . Затем, защитную группу удаляли в присутствии трифторуксусной кислоты, и полученный амин функционализировали с помощью нитрильной группы в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{BrCN}$ .

Пример 5-2. Синтез (3a,7a)-2-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрила.



трет-Бутилоктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоксилат подвергали реакции замещения с 5-бром-2-хлорпиримидином в присутствии DIPEA. Полученный продукт подвергали реакции кросс-сочетания с (3-цианофенил)бороновой кислотой в присутствии AMphos-Pd G3 и  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . Затем, группу Boc удаляли в присутствии трифторуксусной кислоты, и полученный амин функционализировали с помощью нитрильной группы в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{BrCN}$  с получением (3a,7a)-2-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрила в виде рацемической смеси. Энантиомеры разделяли методом хирального разделения.

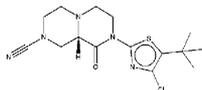
Пример 1-119. Синтез 2-(5-циклогексилтиазол-2-ил)октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрила.



трет-Бутилоктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоксилат может быть подвергнут реакции кросс-сочетания с 2-бром-5-циклогексилтиазолом. Затем, группа Boc может быть удалена в присутствии трифторуксусной кислоты, и полученный амин может быть функционализирован с помощью нитрильной группы в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{BrCN}$ .

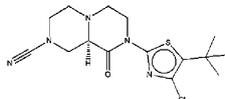
Следующие соединения получали в соответствии с описанными в изобретении методами.

Соединение 1-2S. (S)-8-(5-(трет-Бутил-4-хлортиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиразин-2-карбонитрил.



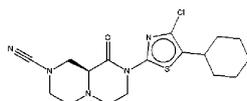
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 4,14-4,10 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,71-3,68 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,28-3,10 (м, 4H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 1,43 (с, 9H). LCMS (ES, m/z): 354,356  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 1-2R. (9aR)-8-(5-трет-Бутил-4-хлор-1,3-тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-1H-[1,4]диазино[1,2-a]пиразин-2-карбонитрил.



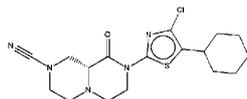
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 4,14-4,10 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,71-3,68 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,28-3,10 (м, 4H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,79-2,75 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 1,43 (с, 9H). LCMS (ES, m/z): 354,356  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 1-3S. (S)-8-(4-Хлор-5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



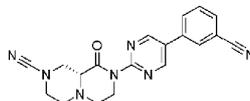
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 4,16-4,12 (м, 1H), 3,82-3,79 (м, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,21-3,11 (м, 3H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 2H), 2,44-2,34 (м, 1H), 1,91-1,87 (м, 2H), 1,78-1,77 (м, 2H), 1,69-1,67 (м, 1H), 1,39-1,24 (м, 5H). LCMS (ES, m/z): 380, 382 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-3R. (R)-8-(4-Хлор-5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



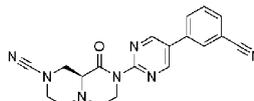
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 4,16-4,12 (м, 1H), 3,80-3,79 (м, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,21-3,11 (м, 3H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 2H), 2,50-2,42 (м, 1H), 1,93-1,90 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,74-1,68 (м, 1H), 1,39-1,22 (м, 5H). LCMS (ES, m/z): 380, 382 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-4R. (R)-8-(5-(3-Цианофенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



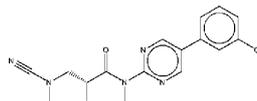
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 9,23 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,96-3,83 (м, 2H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,42-3,30 (м, 2H), 3,25-3,09 (м, 4H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 360 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-4S. (S)-8-(5-(3-Цианофенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



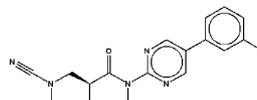
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 9,23 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,96-3,84 (м, 2H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,24-3,21 (м, 1H), 3,19-3,17 (м, 3H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 360 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-5R. (9aR)-8-[5-(3-Хлорфенил)пиримидин-2-ил]-9-оксооктагидро-1Н-[1,4]диазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



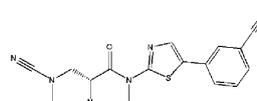
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 9,19 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56-7,53 (м, 2H), 3,96-3,82 (м, 2H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 3,25-3,11 (м, 4H), 2,96-2,93 (м, 1H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 369 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-5S. (9aS)-8-[5-(3-Хлорфенил)пиримидин-2-ил]-9-оксооктагидро-1Н-[1,4]диазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



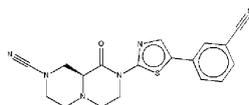
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 9,19 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56-7,53 (м, 2H), 3,96-3,82 (м, 2H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 3,25-3,11 (м, 4H), 2,96-2,93 (м, 1H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 371 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-6R. (9aR)-8-[5-(3-Цианофенил)-1,3-тиазол-2-ил]-9-оксооктагидро-1Н-[1,4]диазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



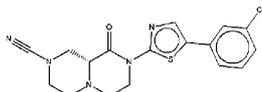
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 8,22 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 1H), 3,33-3,30 (м, 1H), 3,23-3,18 (м, 3H), 2,98-2,95 (м, 1H), 2,84-2,81 (м, 1H), 2,51-2,46 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 365 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-6S. (9aS)-8-[5-(3-Цианофенил)-1,3-тиазол-2-ил]-9-оксооктагидро-1Н-[1,4]диазино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



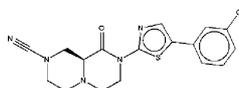
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 8,22 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,95-3,86 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 1H), 3,33-3,31 (м, 1H), 3,27-3,18 (м, 3H), 2,98-2,95 (м, 1H), 2,85-2,81 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 365 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-7R. (9aR)-8-[5-(3-Хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-9-оксооктагидро-1Н-[1,4]диазино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



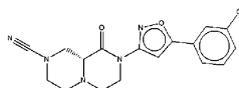
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 8,11 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,76-3,73 (м, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H), 3,33-3,29 (м, 1H), 3,27-3,17 (м, 3H), 2,98-2,95. LCMS (ES, m/z): 374,376 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-7S. (9aS)-8-[5-(3-Хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-9-оксооктагидро-1Н-[1,4]диазино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



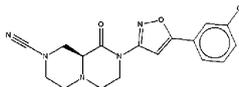
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 8,11 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,28-4,27 (м, 1H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H), 3,33-3,29 (м, 1H), 3,27-3,17 (м, 3H), 2,98-2,95 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,51-2,43 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 374,376 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-11R. (R)-8-(5-(3-Хлорфенил)изоксазол-3-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



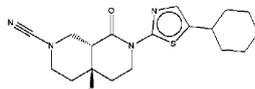
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,73 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,59-7,42 (м, 3H), 3,87-3,72 (м, 2H), 3,49-3,39 (м, 2H), 3,19-2,96 (м, 5H), 2,89-2,82 (м, 1H), 2,56-2,49 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 358, 360 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-11S. (S)-8-(5-(3-Хлорфенил)изоксазол-3-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



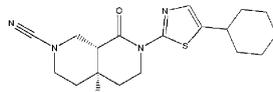
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,73 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,59-7,36 (м, 3H), 3,87-3,72 (м, 2H), 3,53-3,39 (м, 2H), 3,19-2,96 (м, 5H), 2,89-2,82 (м, 1H), 2,56-2,49 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 358, 360 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-12S,R. (4aS,8aR)-7-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил.



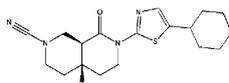
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,27 (с, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,93-3,90 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,23-3,19 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,92-2,90 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 1H), 2,22-2,08 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 3H), 1,82-1,75 (м, 2H), 1,84-1,62 (м, 2H), 1,60-1,47 (м, 1H), 1,46-1,28 (м, 4H), 1,27-1,18 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 345 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-12R,R. (4aR,8aR)-7-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил.



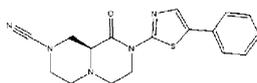
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,25 (с, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,85-3,72 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 2H), 2,82-2,77 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,04-2,02 (м, 1H), 1,93-1,90 (м, 2H), 1,86-1,67 (м, 6H), 1,48-1,30 (м, 5H), 1,29-1,18 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 345 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-12S,S. (4aS,8aS)-7-(5-Циклогексил-тиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил.



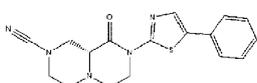
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 7,27 (с, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,93-3,90 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,23-3,19 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,92-2,90 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 1H), 2,22-2,08 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 3H), 1,82-1,75 (м, 2H), 1,84-1,62 (м, 2H), 1,60-1,47 (м, 1H), 1,46-1,28 (м, 4H), 1,27-1,18 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 345  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 1-14S. \*(S)-9-Оксо-8-(5-фенилтиазол-2-ил)октагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



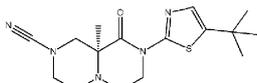
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 7,80 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,34 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 3H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,84-2,77 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 1-14R. \*(R)-9-Оксо-8-(5-фенилтиазол-2-ил)октагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



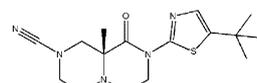
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 7,80 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,34 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 3H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,84-2,77 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 1-15S. (S)-8-(5-(трет-Бутил)тиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



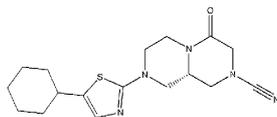
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  (м.д.): 7,28 (с, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,34-3,23 (м, 5H), 3,00-2,96 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,34 (с, 9H). LCMS (ES, m/z): 334  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 1-15R. (R)-8-(5-(трет-Бутил)тиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



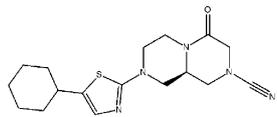
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  (м.д.): 7,28 (с, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,34-3,23 (м, 5H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,34 (с, 9H). LCMS (ES, m/z): 334  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 3-1R. (R)-8-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



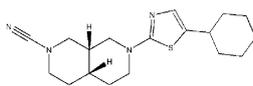
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  (м.д.): 6,89 (с, 1H), 4,46-4,43 (м, 1H), 3,98-3,89 (м, 3H), 3,82-3,77 (м, 3H), 2,95-2,80 (м, 3H), 2,72-2,67 (м, 1H), 1,93-1,89 (м, 2H), 1,74-1,71 (м, 2H), 1,67-1,64 (м, 1H), 1,38-1,14 (м, 6H). LCMS (ES, m/z): 346  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 3-1S. (S)-8-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил.



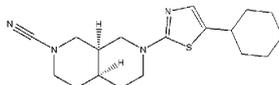
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  (м.д.): 6,89 (с, 1H), 4,46-4,43 (м, 1H), 3,97-3,89 (м, 3H), 3,84-3,77 (м, 3H), 2,95-2,80 (м, 3H), 2,72-2,67 (м, 1H), 1,93-1,89 (м, 2H), 1,74-1,71 (м, 2H), 1,67-1,64 (м, 1H), 1,40-1,12 (м, 6H). LCMS (ES, m/z): 346  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 4-1S,R. (4aS,8aR)-7-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил.



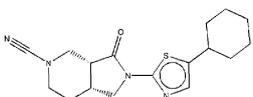
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 6,81 (с, 1H), 3,49-3,19 (м, 4H), 3,09-3,07 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H), 2,09-2,07 (м, 3H), 1,98-1,90 (м, 4H), 1,84-1,70 (м, 4H), 1,69-1,52 (м, 3H), 1,38-1,12 (м, 5H). LCMS (ES, m/z): 331 [M+H] $^+$ .

Соединение 4-1R,S. (4aR,8aS)-7-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил.



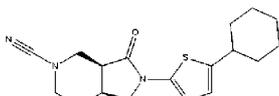
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 6,81 (с, 1H), 3,48-3,39 (м, 3H), 3,38-3,19 (м, 4H), 3,09-3,07 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H), 2,08-1,88 (м, 4H), 1,87-1,72 (м, 4H), 1,70-1,56 (м, 3H), 1,36-1,28 (м, 4H), 1,27-1,17 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 331 [M+H] $^+$ .

Соединение 5-1R,R. (3aR,7aR)-2-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил.



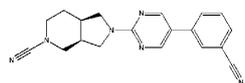
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 7,22 (с, 1H), 3,95-3,93 (м, 1H), 3,78-3,75 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,40-3,38 (м, 1H), 3,36-3,26 (м, 1H), 3,04-3,01 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 1H), 2,66-2,62 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 3H), 1,83-1,67 (м, 3H), 1,47-1,31 (м, 5H), 1,30-1,19 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 331 [M+H] $^+$ .

Соединение 5-1S,S. (3aS,7aS)-2-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил.



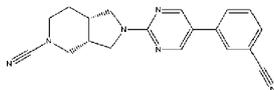
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 7,22 (с, 1H), 3,95-3,93 (м, 1H), 3,78-3,75 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,40-3,38 (м, 1H), 3,35-3,26 (м, 1H), 3,04-3,01 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 1H), 2,66-2,62 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 3H), 1,83-1,67 (м, 3H), 1,47-1,31 (м, 5H), 1,30-1,19 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 331 [M+H] $^+$ .

Соединение 5-2R,R. (3aR,7aR)-2-(5-(3-Цианофенил)пиримидин-2-ил)октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил.



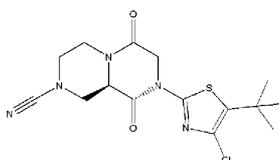
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 8,79 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 2H), 3,42-3,28 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,52-2,50 (м, 1H), 2,46-2,42 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 1H), 1,57-1,54 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 331 [M+H] $^+$ .

Соединение 5-2S,S. (3aS,7aS)-2-(5-(3-Цианофенил)пиримидин-2-ил)октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил.



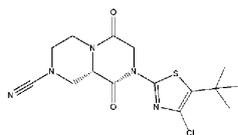
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 8,79 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 2H), 3,41-3,28 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,52-2,50 (м, 1H), 2,46-2,41 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 1H), 1,58-1,53 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 331 [M+H] $^+$ .

Соединение 6-1R. (R)-8-(5-(трет-Бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-6,9-диоксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил.



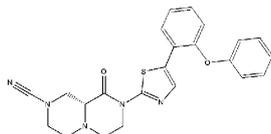
$^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 4,63 (дд, J=11,2, 3,6 Гц, 1H), 4,59-4,49 (м, 2H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,73 (дд, J=12,4, 3,2 Гц, 1H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,13-3,09 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 1,43 (с, 9H). LCMS (ES, m/z): 368, 370 [M+H] $^+$ .

Соединение 6-1S. (S)-8-(5-(трет-Бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-6,9-диоксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



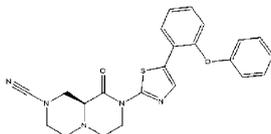
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 4,63 (дд, J=11,2, 3,6 Гц, 1H), 4,59-4,49 (м, 2H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,73 (дд, J=12,4, 3,2 Гц, 1H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,13-3,09 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 1,43 (с, 9H). LCMS (ES, m/z): 368, 370 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-113S. \*(S)-9-Оксо-8-(5-(2-феноксифенил)тиазол-2-ил)октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



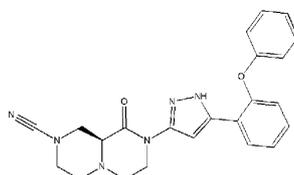
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 8,09 (с, 1H), 7,91 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,26 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,01-6,99 (м, 3H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,25-3,10 (м, 4H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,80-2,76. LCMS (ES, m/z): 432 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-113R. \*(R)-9-Оксо-8-(5-(2-феноксифенил)тиазол-2-ил)октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



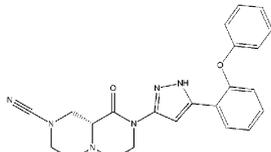
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 8,10 (с, 1H), 7,92 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 3H), 7,26 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,01-6,99 (м, 3H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,50-3,48 (м, 1H), 3,35-3,10 (м, 4H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,80-2,76 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 432 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-114S. (S)-9-Оксо-8-(5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-ил)октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



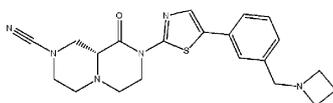
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 12,97 (уш.с, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 3H), 7,27 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 2H), 7,01-6,96 (м, 3H), 3,396-3,93 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 2H), 3,20-3,19 (м, 1H), 3,17-3,01 (м, 3H), 2,92-2,89 (м, 1H), 2,70-2,67 (м, 1H), 2,39-2,33 (м, 2H). LCMS (ES, m/z): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-114R. (R)-9-Оксо-8-(5-(2-феноксифенил)-1Н-пиразол-3-ил)октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



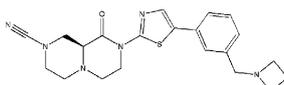
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 12,97 (уш.с, 1H), 7,80 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 3H), 7,27 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 2H), 7,01-6,96 (м, 3H), 3,96-3,92 (м, 1H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,38-3,34 (м, 1H), 3,20-3,19 (м, 1H), 3,17-3,03 (м, 3H), 2,92-2,89 (м, 1H), 2,70-2,67 (м, 1H), 2,38-2,33 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-115R. (R)-8-(5-(3-(Азетидин-1-илметил)фенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



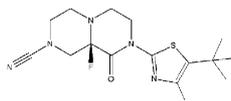
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,97 (с, 1H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,76-3,73 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,17-3,13 (м, 7H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,84-2,78 (м, 1H), 2,51-2,41 (м, 1H), 2,02-1,98 (м, 2H). LCMS (ES, m/z): 409 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-115S. (S)-8-(5-(3-(Азетидин-1-илметил)фенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



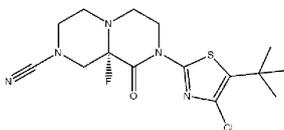
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,98 (с, 1H), 7,52-7,51 (м, 2H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,76-3,73 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,31-3,21 (м, 2H), 3,17-3,13 (м, 7H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,84-2,78 (м, 1H), 2,51-2,43 (м, 1H), 2,02-1,98 (м, 2H). LCMS (ES, m/z): 409 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-116R. (R)-8-(5-(трет-Бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9а-фтор-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



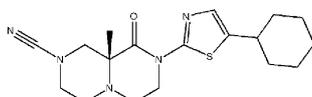
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 3,50-3,40 (м, 1H), 3,38-3,31 (м, 2H), 3,28-3,15 (м, 4H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,82-2,80 (м, 1H), 2,67-2,65 (м, 1H), 1,32 (с, 9H). LCMS (ES, m/z): 372, 374 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-116S. (S)-8-(5-(трет-Бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9а-фтор-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



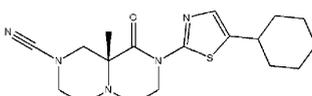
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 3,48-3,44 (м, 1H), 3,34-3,26 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 3H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,84-2,81 (м, 1H), 2,73-2,70 (м, 1H), 2,57-2,51 (м, 1H), 1,32 (с, 9H). LCMS (ES, m/z): 372, 374 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-117R. (R)-8-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



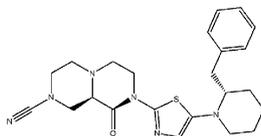
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,29 (с, 1H), 4,13-4,11 (м, 1H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 4H), 3,01-2,96 (м, 1H), 2,89-2,71 (м, 2H), 2,72-2,70 (м, 1H), 1,96-1,94 (м, 2H), 1,76-1,74 (м, 2H), 1,72-1,69 (м, 1H), 1,42-1,35 (м, 7H), 1,25-1,18 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 360 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-117S. (S)-8-(5-Циклогексилтиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



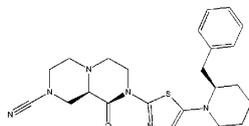
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,29 (с, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,30-3,16 (м, 4H), 3,01-2,96 (м, 1H), 2,89-2,71 (м, 2H), 2,70-2,68 (м, 1H), 1,96-1,94 (м, 2H), 1,76-1,74 (м, 2H), 1,69-1,66 (м, 1H), 1,42-1,35 (м, 7H), 1,26-1,21 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 360 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-118R,S. (R)-8-(5-((S)-2-Бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,30-7,28 (м, 2H), 7,19-7,18 (м, 3H), 6,79 (с, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,46-3,44 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,22-3,06 (м, 6H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,87-2,70 (м, 3H), 2,42-2,38 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 2H), 1,64-1,43 (м, 3H), 1,42-1,38 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 437 [M+H]<sup>+</sup>.

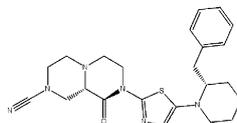
Соединение 1-118R,R. (R)-8-(5-((R)-2-Бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил.



<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,30-7,28 (м, 2H), 7,19-7,17 (м, 3H), 6,79 (с, ш), 4,14-4,12 (м,

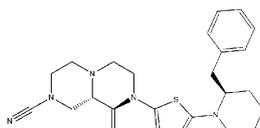
1H), 3,81-3,70 (м, 2H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,22-3,06 (м, 6H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,87-2,70 (м, 3H), 2,42-2,38 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 2H), 1,64-1,43 (м, 3H), 1,42-1,38 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 437 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-118S,S. (S)-8-(5-((S)-2-Бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиразин-2-карбонитрил.



<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,32-7,28 (м, 2H), 7,21-7,17 (м, 3H), 6,79 (с, 1H), 4,14-4,12 (м, 1H), 3,80-3,69 (м, 2H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,23-3,04 (м, 6H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,88-2,70 (м, 3H), 2,42-2,38 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 2H), 1,64-1,43 (м, 3H), 1,42-1,38 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 437 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 1-118S,R. (S)-8-(5-((R)-2-Бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиразин-2-карбонитрил.



<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 7,32-7,28 (м, 2H), 7,21-7,17 (м, 3H), 6,79 (с, 1H), 4,14-4,12 (м, 1H), 3,80-3,69 (м, 2H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,23-3,04 (м, 6H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,88-2,70 (м, 3H), 2,42-2,38 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 2H), 1,64-1,43 (м, 3H), 1,42-1,38 (м, 1H). LCMS (ES, m/z): 437 [M+H]<sup>+</sup>.

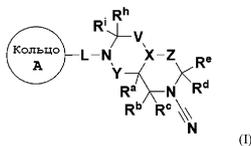
Эквиваленты.

Изложенное в письменной форме выше описание изобретения считается достаточным для того, чтобы специалист в данной области мог применить на практике варианты осуществления изобретения. В приведенных выше описание и примерах подробно изложены конкретные варианты осуществления и вариант, который авторы изобретения считают наилучшим. Однако следует иметь в виду, что независимо от того, насколько подробно вышеизложенное может быть описано в изобретении, вариант осуществления может быть реализован на практике многими способами и его толкование должно соответствовать прилагаемой формуле изобретения и любым ее эквивалентам.

Используемый в изобретении термин "приблизительно" относится к численному значению, в том числе, например, к целым числам, дробям и процентам, независимо от того, указаны они в явном виде или нет. Термин "приблизительно" обычно относится к диапазону численных значений (например, +/- 5-10% от указанного диапазона), которые обычный специалист в данной области считал бы эквивалентными указанному значению (например, имеющими ту же функцию или результат). Когда такие термины, как "по меньшей мере" и "приблизительно", предшествуют списку численных значений или диапазонов, эти термины модифицируют все значения или диапазоны, представленные в списке. В некоторых случаях, термин "приблизительно" может включать числовые значения, округленные до ближайшей значащей цифры.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X выбирают из N и CR<sup>x</sup>;

V, Y и Z выбирают из (i), (ii) или (iii):

(i) V представляет собой C(O); Y выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup> и Z выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>;

(ii) V выбирают из химической связи, C(O) и CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; Y представляет собой C(O) и Z выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup> или

(iii) V выбирают из химической связи, C(O) и CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; Y выбирают из C(O) и CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup> и Z представляет собой C(O);

L представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

n представляет собой 0, 1 или 2,

где каждое метиленовое звено в L необязательно замещено одним C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, и если n представляет собой 2, то тогда одно метиленовое звено в L необязательно заменено на кислород;

в каждом случае  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  и  $R^x$  независимо выбирают из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

кольцо А выбирают из  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где кольцо А необязательно замещено одним или более W;

каждый W независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где необязательно замещенная группа W может быть замещена одним или более  $R^1$ ;

каждый  $R^1$  независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-(CH_2)_m(C_3-C_{10})$ -циклоалкила),  $-(CH_2)_m(3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы)$  и  $-(CH_2)_m(фенила)$ ;

каждый R независимо выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила и фенила и

каждый m независимо представляет собой 0 или 1.

2. Соединение по п.1,

где Y выбирают из C(O) и  $CR^jR^k$ ;

n представляет собой 0;

$R^a$  выбирают из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

каждый  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  и  $R^x$  представляет собой водород;

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где кольцо А необязательно замещено одним или более W;

каждый W независимо выбирают из галогена, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила,

где необязательно замещенная группа W может быть замещена одним или более  $R^1$ ;

каждый  $R^1$  независимо выбирают из галогена, -OR, -CN,  $-(CH_2)_m(3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы)$  и  $-(CH_2)_m(фенила)$ ;

каждый R представляет собой фенил и

каждый m представляет собой 1.

3. Соединение по п.1 или 2,

где V выбирают из C(O) и  $CR^fR^g$ ;

X представляет собой N;

Y представляет собой C(O);

n представляет собой 0;

$R^a$  представляет собой водород;

каждый  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  и  $R^x$  представляет собой водород;

кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,

где кольцо А необязательно замещено одним или более W;

каждый W независимо выбирают из галогена, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила,

где необязательно замещенная группа W может быть замещена с помощью одного или более  $R^1$ ;

каждый  $R^1$  независимо выбирают из галогена, -OR, -CN и  $-(CH_2)_m(фенила)$ ;

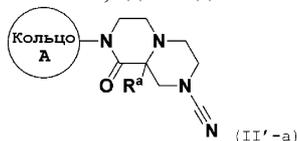
каждый R представляет собой фенил и

каждый m представляет собой 1.

4. Соединение по любому одному из пп.1-3, где L выбирают из  $-(CH_2)_0-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  и  $-CH_2CH(CH_3)-$ .

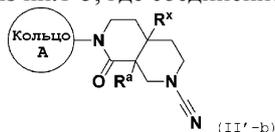
5. Соединение по любому одному из пп.1-4, где n представляет собой 0.

6. Соединение по любому одному из пп.1-5, где соединение имеет формулу (II'-a)



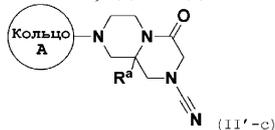
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому одному из пп.1-5, где соединение имеет формулу (II'-b)



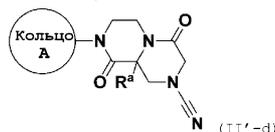
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому одному из пп.1-5, где соединение имеет формулу (II'-c)



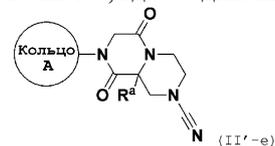
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому одному из пп.1-5, где соединение имеет формулу (II'-d)



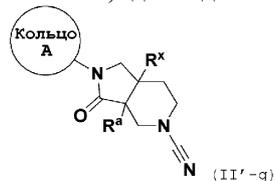
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому одному из пп.1-5, где соединение имеет формулу (II'-e)



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому одному из пп.1-5, где соединение имеет формулу (II'-g)



или его фармацевтически приемлемая соль.

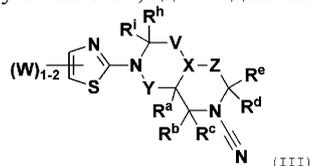
12. Соединение по любому одному из пп.4-11, где кольцо А выбирают из C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, где кольцо А обязательно замещено одним или более W.

13. Соединение по любому одному из пп.1, 2 и 4-12, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

14. Соединение по любому одному из пп.1-13, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

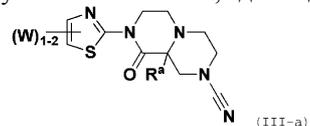
15. Соединение по любому одному из пп.1-14, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный тиазолил или пирозолил.

16. Соединение по любому одному из пп.1-15, где соединение имеет формулу (III)



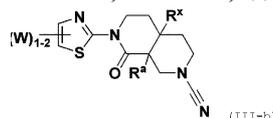
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по любому одному из пп.1-6 и 12-16, где соединение имеет формулу (III-a)



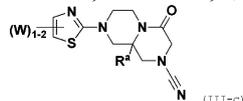
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по любому одному из пп.1-5, 7 и 12-16, где соединение имеет формулу (III-b)



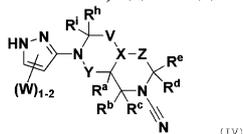
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по любому одному из пп.1-5, 8 и 12-16, где соединение имеет формулу (III-c)



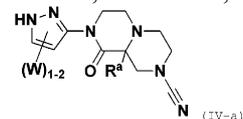
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по любому одному из пп.1-15, где соединение имеет формулу (IV)



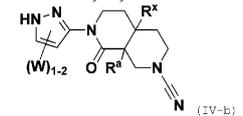
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по любому одному из пп.1-6, 12-15 и 20, где соединение имеет формулу (IV-a)



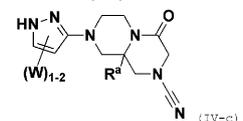
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по любому одному из пп.1-5, 7, 12-15 и 20, где соединение имеет формулу (IV-b)



или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по любому одному из пп.1-5, 8, 12-15 и 20, где соединение имеет формулу (IV-c)



или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по любому одному из пп.4-23, где в каждом случае  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  и  $R^x$  независимо выбирают из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила.

25. Соединение по любому одному из пп.1, 2 и 4-23, где  $R^a$  выбирают из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила.

26. Соединение по любому одному из пп.1-25, где в каждом случае  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  и  $R^x$ , каждый, представляют собой водород.

27. Соединение по любому одному из пп.1-26, где  $R^a$  представляет собой водород.

28. Соединение по любому одному из пп.4-27, где каждый W независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

29. Соединение по любому одному из пп.1-28, где каждый W независимо выбирают из галогена, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ -алкила, необязательно замещенного  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила.

30. Соединение по любому одному из пп.1-29, где каждый W независимо выбирают из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и необязательно замещенного фенила.

31. Соединение по любому одному из пп.1-30, где каждый W независимо выбирают из хлора, трет-бутила, циклогексила, 2-бензилпиперидинила, фенила, 3-цианофенила, 3-хлорфенила, 2-феноксифенила и 3-(азетидин-1-илметил)фенила.

32. Соединение по любому одному из пп.4-31, где каждый  $R^1$  независимо выбирают из галогена, -OR, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-(CH_2)_m(C_3-C_{10}$ -циклоалкила),  $-(CH_2)_m(3-10$ -членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы) и  $-(CH_2)_m(фенила)$ .

33. Соединение по любому одному из пп.1 и 4-32, где каждый  $R^1$  независимо выбирают из галогена, -OR, -CN,  $-(CH_2)_m$  (3-6-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы) и  $-(CH_2)_m$  (фенила).

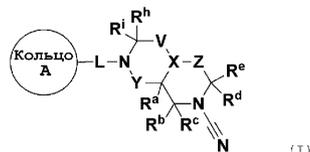
34. Соединение по любому одному из пп.1-33, где каждый  $R^1$  представляет собой независимо галоген, -OR, -CN и  $-(CH_2)_m$  (фенил).

35. Соединение по любому одному из пп.1 и 4-34, где каждый R независимо выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и фенила.

36. Соединение по любому одному из пп.1-35, где каждый R представляет собой фенил.

37. Соединение по любому одному из пп.1-36, где каждый m представляет собой 1.

38. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,  
где V выбирают из химической связи и  $CR^fR^g$ ;

X выбирают из N и  $CR^x$ ;

Y выбирают из химической связи, карбонила ( $C=O$ ) и  $CR^jR^k$ ;

Z выбирают из карбонила ( $C=O$ ) и  $CR^jR^k$ ;

L представляет собой  $-(CH_2)_n$ ,  $n=0, 1, 2$  или  $3$ , где, если n представляет собой 2 или 3, то тогда L может быть необязательно замещена или прервана с помощью одного или двух  $C_1$ - $C_6$ -алкилов и/или гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^a$  и  $R^x$  представляют собой водород;

один из  $R^b$  и  $R^c$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

один из  $R^d$  и  $R^e$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

один из  $R^f$  и  $R^g$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ , или, альтернативно,  $R^f$  и  $R^g$  объединены с образованием карбонила;

один из  $R^h$  и  $R^i$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

один из  $R^j$  и  $R^k$  представляет собой водород, а другой выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных алкильных групп и  $C_1$ - $C_6$  линейных или разветвленных гетероалкильных групп, необязательно замещенных  $R^1$ ;

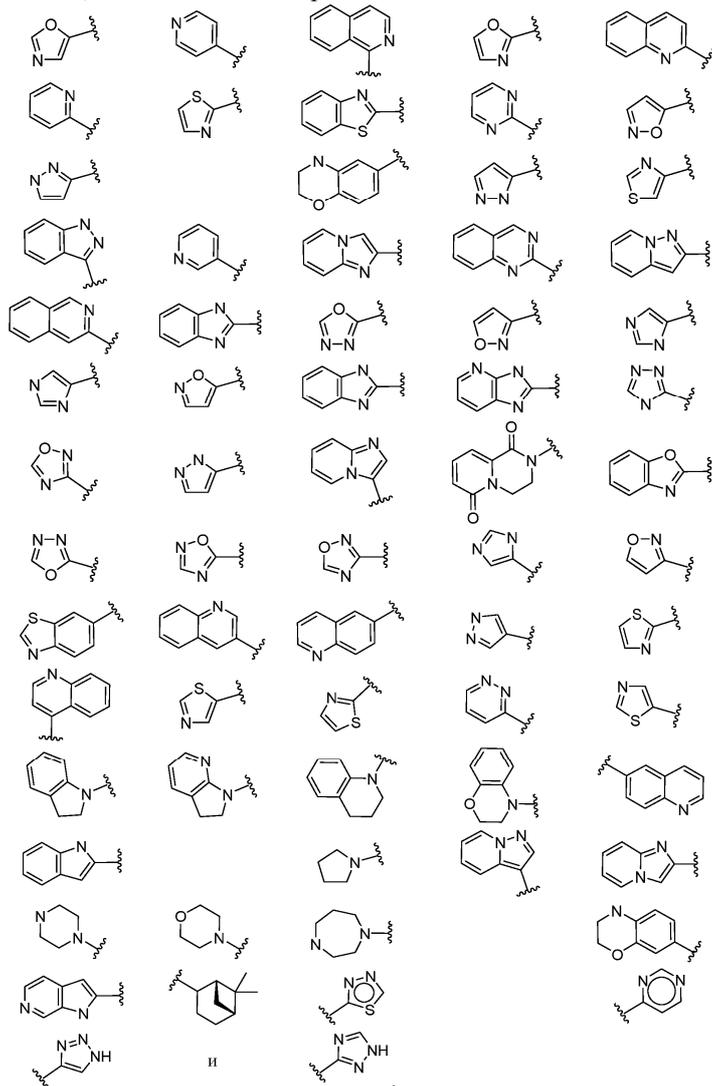
кольцо A выбирают из 5-10-членных циклоалкильных групп, 5-10-членных гетероциклоалкильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-10-членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом группы являются незамещенными или замещены по меньшей мере одной группой W;

W выбирают из водорода, галогена, цианогрупп,  $C_1$ - $C_6$ -алкильных групп,  $C_1$ - $C_6$ -алкилэфирных групп, 3-10-членных циклоалкильных групп, 3-10-членных гетероциклоалкильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членных арильных и 5-10-членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом группы являются незамещенными или замещены по меньшей мере одной группой  $R^1$ , которые могут быть одинаковыми или различными; и

$R^1$  независимо выбирают из водорода, галогена, гидроксильных групп, цианогрупп, амидных групп, аминогрупп,  $C_1$ - $C_6$ -алкильных групп,  $C_1$ - $C_6$ -алкилэфирных групп,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламиногрупп,  $C_1$ - $C_6$ -алкилспиртовых групп,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильных групп, групп  $S(O)_2$  и трифторметильных и трифторметилэфирных групп,

где любая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой один или более атомов углерода заменены на гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

39. Соединение по п.38, где кольцо А выбирают из



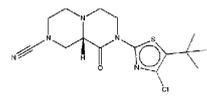
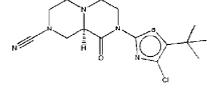
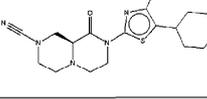
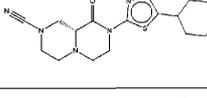
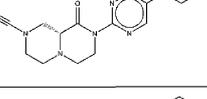
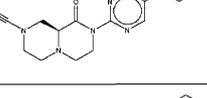
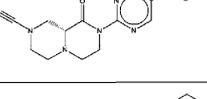
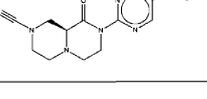
при этом эти группы необязательно замещены по меньшей мере одной группой W.

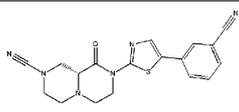
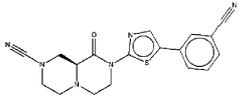
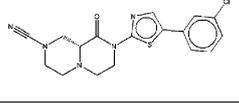
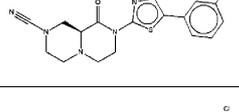
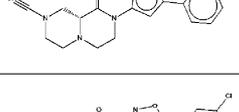
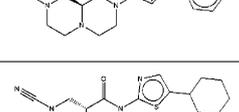
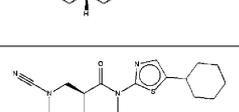
40. Соединение по п.38 или 39, где W выбирают из водорода, галогена, цианогрупп, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилэфирных групп, 3-10-членных циклоалкильных групп, 3-10-членных гетероциклоалкильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членных арильных групп и 5-10-членных гетероарильных групп, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом группы являются незамещенными или замещены по меньшей мере одной группой R<sup>1</sup>, которая может быть одинаковой или различной.

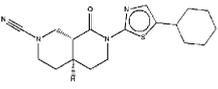
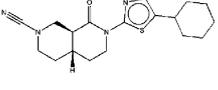
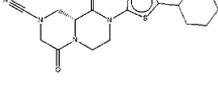
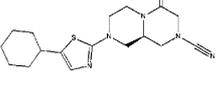
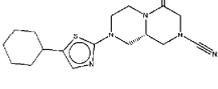
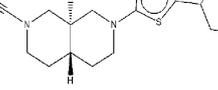
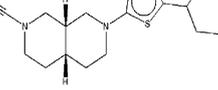
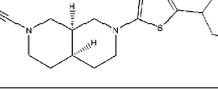
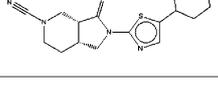
41. Соединение по любому одному из пп.38-40, где R<sup>1</sup> независимо выбирают из водорода, галогена, цианогрупп, амидных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильных групп, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилэфирных групп и трифторметилэфирных групп.

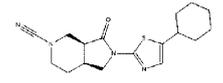
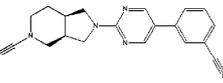
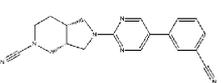
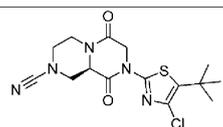
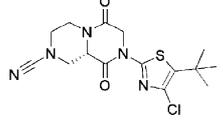
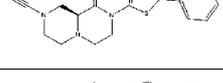
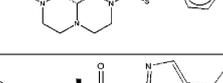
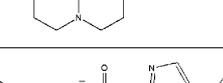
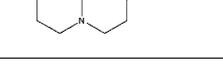
42. Соединение, выбранное из

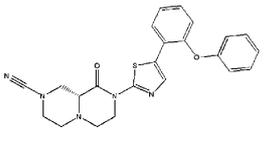
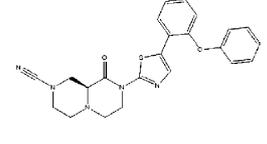
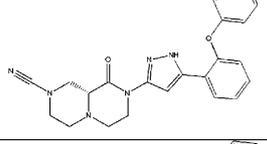
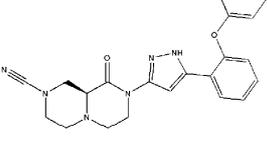
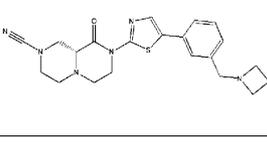
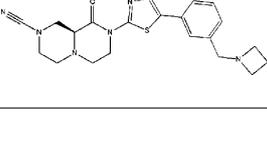
Номер соединения	Структура	Химическое название
1-1S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-1R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил

1-2S		*(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил
1-2R		*(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил
1-3S		(S)-8-(4-хлор-5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил
1-3R		(R)-8-(4-хлор-5-циклогексилтиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил
1-4R		(R)-8-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил
1-4S		(S)-8-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил
1-5R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил
1-5S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)пиримидин-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пирозин-2-карбонитрил

1-6R		(R)-8-(5-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-6S		(S)-8-(5-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-7R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-7S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-11R		(R)-8-(5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-11S		(S)-8-(5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-12S,R		(4aS,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
1-12R,S		(4aR,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил

1-12R,R		(4aR,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
1-12S,S		(4aS,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-8-оксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
2-1R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4,9-диоксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
3-1S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
3-1R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-4-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
4-1S,S		(4aS,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
4-1S,R		(4aS,8aR)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
4-1R,S		(4aR,8aS)-7-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-октагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбонитрил
5-1R,R		(3aR,7aR)-2-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил

5-1S,S		(3aS,7aS)-2-(5-(3-циклогексилтиазол-2-ил)-3-оксооктагидро-5Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил
5-2R,R		(3aR,7aR)-2-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-октагидро-5Н-пирроло[3,4-с]-пиридин-5-карбонитрил
5-2S,S		(3aS,7aS)-2-(5-(3-цианофенил)пиримидин-2-ил)-октагидро-5Н-пирроло[3,4-с]-пиридин-5-карбонитрил
6-1R		(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-6,9-диоксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
6-1S		(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлортиазол-2-ил)-6,9-диоксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-14S		*(S)-9-оксо-8-(5-фенилтиазол-2-ил)октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-14R		*(R)-9-оксо-8-(5-фенилтиазол-2-ил)октагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
		(R)-8-(5-(трет-бутил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил
1-15S		(S)-8-(5-(трет-бутил)тиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2Н-пиразино[1,2-а]пиразин-2-карбонитрил

1-113S		*(S)-9-оксо-8-(5-(2-фенокси-фенил)тиазол-2-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]-пиазин-2-карбонитрил
1-113R		*(R)-9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)тиазол-2-ил)-октагидро-2H-пиразино[1,2-а]-пиазин-2-карбонитрил
1-114R		(R)-9-оксо-8-(5-(2-феноксифенил)-1H-пиразол-3-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]-пиазин-2-карбонитрил
1-114S		(S)-9-оксо-8-(5-(2-фенокси-фенил)-1H-пиразол-3-ил)октагидро-2H-пиразино[1,2-а]-пиазин-2-карбонитрил
1-115R		(R)-8-(5-(3-(азетидин-1-ил-метил)фенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-115S		(S)-8-(5-(3-(азетидин-1-ил-метил)фенил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил

1-116R		(R)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлор-тиазол-2-ил)-9а-фтор-9-оксо-октагидро-2Н-пиазино[1,2-а]-пиазин-2-карбонитрил
1-116S		(S)-8-(5-(трет-бутил)-4-хлор-тиазол-2-ил)-9а-фтор-9-оксо-октагидро-2Н-пиазино[1,2-а]-пиазин-2-карбонитрил
1-117R		(R)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-117S		(S)-8-(5-циклогексилтиазол-2-ил)-9а-метил-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-118R,S		(R)-8-(5-((S)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-118R,R		(R)-8-(5-((R)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-118S,S		(S)-8-(5-((S)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил
1-118S,R		(S)-8-(5-((R)-2-бензилпиперидин-1-ил)тиазол-2-ил)-9-оксооктагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-карбонитрил

или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп.1-42 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

44. Способ ингибирования убиквитин-специфической пептидазы 30 у человека, включающий введение соединения по любому одному из пп.1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.43.

45. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с убиквитин-специфической пептидазой 30, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.43.

46. Способ лечения нейродегенеративного или неврологического заболевания, нарушения или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.43.

47. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с митохондриальной дисфункцией, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.43.

48. Способ по любому одному из пп.45-47, где заболевание, нарушение или состояние представляет собой болезнь Паркинсона.

